

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michèle ROTH née HONORE

le 30 mars 1942 - SEVRES (92)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS VISCERALES
ET SYSTEMIQUES AU COURS DES AFFECTIONS PANCREATIQUES**

Président : M. L. LEGER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550415_0012

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL
UNIVERSITE PARIS V**

ANNEE 1971

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michèle ROTH née HONORE

le 30 mars 1942 - SEVRES (92)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS VISCERALES
ET SYSTEMIQUES AU COURS DES AFFECTIONS PANCREATIQUES**

Président : M. L. LEGER, Professeur

EDITIONS MEDICALES



ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe



A mon Père

A tous ces êtres dont les souffrances anonymes
m'ont permis d'écrire ce travail.

A Monsieur le Professeur L. LEGER

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Médaille de la Santé Publique,
Commandeur des Palmes Académiques,
Professeur à la Faculté de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux (Hôpital Cochin),
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Membre titulaire du Collège de Médecine,
des Hôpitaux de Paris,

qui m'a fait l'honneur de présider
cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance.

A mon Maître, Monsieur le Professeur M. MORIN

Croix de Guerre,
Médecin des Hôpitaux,
Professeur à titre personnel,
Chef de Service au Centre Médico-chirurgical Foch,

qui m'a fait l'honneur de me confier
ce travail.

En témoignage de ma respectueuse gratitude
pour son enseignement, sa bonté et le ré-
confort qu'il m'a apporté .

A Monsieur le Docteur R. PEROL

Ex-Chef de Clinique de la Faculté,
Assistant des Hôpitaux,
Médecin au Centre Médico-Chirurgical Foch,

qu'il trouve ici l'expression de ma
respectueuse gratitude pour son ensei-
gnement, pour l'aide qu'il m'a apportée
et pour son témoignage.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

I - L'attention est de plus en plus souvent attirée par la coexistence de lésions du pancréas (qu'elles soient de nature clinique, histologique ou anatomique) et d'atteintes organiques disséminées d'un ou plusieurs tissus de l'organisme.

- Ainsi ont été mentionnées en premier lieu certaines manifestations cutanées, éventuellement associées à des manifestations articulaires et osseuses, connues sous le nom de Syndrome de Pfeifer-Weber-Christian, (l'unanimité n'est pas faite, d'ailleurs, sur l'extension clinique de ce syndrome, parfois appelé aussi maladie de Weber-Christian; certains ne désignent par là que des manifestations cutanées, d'autres parlent de "Maladie de Weber-Christian à déterminations multiples : cutanées, mésentériques et osseuses").

- Puis ont été décrites d'autres manifestations viscérales et notamment les épanchements dans les séreuses, certaines troubles respiratoires (LIPP (et coll.), GOLDMANN, JACKSON (et coll.), HAMMARSTEN (et coll.), TRIPIOLIERES (et coll.), COWAN, MEYER (et coll.), KAYE, HARDLEY (et coll.), HAAS (et coll.), des manifestations neuro-psychiatriques (GAULTIER et coll., thèse de LEFEBVRE Marc, soutenue à Paris en 1965, SCHUSTER et coll., LASHCHEVKEV, BRION et coll., TRIPP et coll.), certaines fibroses rétropéritonéales (PARAF et coll.), et aussi des troubles nutritionnels en rapport avec la perturbation des sécrétions digestives du pancréas.

- Le foie est souvent stéatosique ou même cirrhotique dans certaines pancréatites.

- Plus récemment, on a remarqué le rôle favorisant de certains phénomènes physiologiques d'ordre gynécologique (grossesse, règles) sur le déterminisme de maladies pancréatiques (GRAND et coll., PORADORSKY et coll., WEINBERG et coll., CERCKEZ, MAC CALL, TEXLER, MARINHO et Coll., STRICKLAND et Coll.).

- On étudie également actuellement les relations entre la physiopathologie du pancréas, le taux et la nature des lipides sanguins et l'artériosclérose (LOEWEN, STEPANOV, KWAAN et coll., SOLNTSEV, GROEZINGER, CAREN et coll., BRAUNSTEINER, KESSLER et coll.). A l'autopsie des sujets de tous âges, décédés de pancréatites aiguës, BURN cité par LEGER (et coll.), en 1968, a trouvé une atteinte cardiaque associée dont 30% d'infarctus récents. A. LEVY met également l'accent sur la fréquente association d'un accident coronarien et d'une atteinte pancréatique.

- On a cité enfin des affections pancréatiques associées à des maladies des parathyroïdes (FELDMANN et coll., WARSHAW et coll., EVERSMAN et coll., PALOYAN et coll., STEYN et coll., POJJAN, SAHEBJAMI, LAFITTE), à des syndromes carcinoïdes (DOLLINGER et coll., GRAHAM SMITH), à une affection de la parotide (MAUSEBACH et coll.).

Ces différentes associations, qu'elles soient d'ordre physiologique ou anatomo-clinique, ne paraissent pas toujours correspondre au même cadre nosologique et l'interprétation ne semble pas en être univoque; certaines associations sont la localisation sur le pancréas d'une maladie de système, par exemple la sarcoïdose, où l'atteinte du pancréas est surtout exocrine (WINNACKER et coll.); d'autres associations sont suffisamment stéréotypées pour être des entités connues comme syndromes, telle la mucoviscidose avec ses fréquentes complications respiratoires, ou le syndrome de ZOLLINGER-ELLISON avec ses lésions gastriques concomitantes.

En fait, les rapports de l'atteinte pancréatique et des atteintes d'autres organes peuvent s'envisager selon quatre hypothèses :

- ou bien l'atteinte pancréatique est secondaire à la lésion d'un autre organe ou tissu;
- ou bien la ou les lésions constatées à distance sont de façon manifeste d'origine pancréatique;
- ou bien encore, on peut rendre un ou plusieurs facteurs simultanément responsables des atteintes pancréatiques et extra-pancréatiques;
- ou enfin, certaines associations seraient de simples coïncidences.

A vrai dire, même si le problème nosologique est différent dans chaque cas, on est en droit de se demander la part que prend le pancréas dans chaque syndrome.

II - Parmi les lésions "périphériques" accompagnant parfois les affections du pancréas, nous nous proposons, à propos de quatre observations d'atteintes viscérales satellites de pancréatites, de revoir, à la suite de publications devenant de plus en plus fréquentes, la place actuelle et l'interprétation du "syndrome de Pfeifer-Weber-Christian".

En effet, quelle peut-être l'extension de ce syndrome sur le plan clinique ? Certains préfèrent utiliser une dénomination nouvelle, dès qu'il existe des localisations de cyto-stéatonécrose autres que les localisations les plus fréquentes (peau, articulations et tissu osseux); c'est ainsi que l'on lit souvent le terme de "toxémie pancréatique". D'autres, au contraire, préfèrent réserver l'expression "Syndrome de Weber-Christian" à certaines lésions de stéatonécrose dont l'étiologie reste inconnue.

D'autres, enfin, préfèrent utiliser uniquement le terme de cytotéatonécrose, quels qu'en soient son siège et son extension, tout en essayant d'en comprendre la pathogénie et d'en préciser éventuellement les causes, qu'elles soient ou non pancréatiques.

Dans notre étude, nous envisagerons essentiellement les rapports entre diverses affections pancréatiques, les cytotéatonécroses disséminées et certains processus viscéraux ou humoraux satellites des lésions pancréatiques (lesquels ne relèvent d'ailleurs pas du processus physiopathologique et histologique de la cytotéatonécrose).

III - Historique succinct

D'après la thèse de Cl. MENAGER, soutenue à Paris en 1965, il y aurait eu environ 180 cas publiés de "panniculite nodulaire non suppurée, fébrile et récidivante".

- La toute première observation publiée pourrait bien être celle de deux auteurs, FUSTENBERG et FESSLER, en 1852, mentionnée par KATZ et WINKLER et rapportée encore dans l'article de O. BERNER en 1908. BERNER avoue lui-même ne pas avoir pu retrouver la revue où FURSTENBERG et FESSLER font une description de lésions d'un "lipome" correspondant déjà aux lésions bien connues maintenant de cyto-stéatonécrose.

- PONFICK E., en 1872, rapporte le cas d'une jeune fille de 21 ans "hydro-pique" dont l'autopsie révèle la présence de foyers nécrotiques disséminés de la moelle osseuse des os longs, faits d'amas blancs-jaunâtres, granuleux, où le microscope montre des paquets de lipophages à tous les stades, en voie de destruction, et évoluant vers une masse nécrotique, le tout aboutissant à une atrophie de la moelle. L'examen du pancréas ne semble malheureusement pas avoir été effectué.

- Puis, CHIARI, en 1876, rapporte le cas d'un alcoolique qui présentait une "panniculite adipeuse sous-cutanée" et une "stéatonécrose abdominale" associées à une nécrose du pancréas et à un ulcère gastrique.

- En 1889, FITZ relève des lésions de cyto-stéatonécrose péri-pancréatiques, parapancréatiques et intrapancréatiques dues à une pancréatite aiguë hémorragique.

- En 1892, Victor PFEIFER publie sa célèbre observation et a donné son nom à ce que l'on appelle encore le syndrome de PFEIFER-WEBER-CHRISTIAN.

- En 1894, ROTHMANN M. publie également un cas de stéatonécrose sous-cutanée.

- En 1897, FLEXNER montre la présence de lipase dans les foyers de cyto-stéatonécrose.

- En 1898, VON HAUSEMAN étudie deux cas de "taches roséoliformes" disséminées sur la peau du corps avec nécrose du tissu adipeux sous-cutané.

- En 1908, BERNER O., publie le cas d'un homme présentant des nodules sous-cutanés de stéatonécrose, des atteintes aiguës et récidivantes de plusieurs articulations, et un cancer épithéliomateux du pancréas avec cyto-stéatonécrose du pancréas lui-même.

- Et les publications se multiplient; nous ne citerons que les auteurs les plus connus : GILCHRIST et KETRIN en 1916, SUNDWALL en 1918, PARKES WEBER en 1925, CHRISTIAN H.A. en 1928 ainsi que MAKAI E. en 1928.

- L'intérêt se concentrant sur le rôle joué par les enzymes pancréatiques, dès 1932, CHERRY et GRANDALL donneront leur nom à une méthode de dosage de la lipase sérique. Parmi les publications françaises récentes, citons celles de Ch. DEBRAY, J.A. LIEVRE, P. de GRACIANSKY, A. PARAF, L. LEGER et A. MOUCHET.

CHAPITRE I

=====

RAPPEL BREF SUR LES ENZYMES PANCREATIQUES

Nous rappellerons quelques techniques de dosage et les taux des enzymes dont l'origine est essentiellement pancréatique (en nous en tenant aux notions couramment admises).

1 - Lipase

Il existe en fait plusieurs sortes de lipase, qui sont elles-mêmes des variétés d'estérases (BELLEVILLE et coll., HARDOUIN, CHARLEUX et coll.).

Différentes techniques de titrage de l'activité lipasique du sérum sont utilisables (méthodes de CHERRY et CRANDALL, méthode de CHERRY et CRANDALL modifiée par COMFORT et OSTENBERG, méthode de TIETZ ou méthode de WEBER). Quelle que soit la méthode utilisée, le taux normal de lipase sérique est inférieur ou égal à 1,5 unités (dites "CHERRY et CRANDALL") par millilitre de sérum; en unités internationales, selon WEBER et WEGEMAN, les taux sériques normaux chez l'adulte sont de 20 à 136 unités internationales, de 9 à 105 unités chez l'enfant.

Il existe une activité lipasique non seulement au niveau du pancréas et dans le sérum, mais aussi des traces d'activité plus faibles au niveau de la parotide, du foie, du rein, du poumon, du cortex cérébral, du muscle cardiaque, du jéjunum et également au niveau du tissu adipeux lui-même, dans les microsomes des adipocytes (WEBER et coll., ARMSTRONG et coll., BRADY, BOYER et JUBELIN).

La ou les lipases pancréatiques scinderaient surtout les graisses neutres à longue chaîne, tandis qu'une lipoprotéine-lipase intestinale scinderait les molécules moins longues. Influencée par le pH, la température, la présence ou l'absence de certains ions (WILLS F.D., DESNUELLE et coll.), ou de certaines substances, la lipase catalyse la réaction suivante :



R - CO - OH représentant des acides gras libres et HOR' une fonction alcool du glycérol.

2 - Amylase

Il existe en fait plusieurs amylases (AW et coll., GOETZ et coll.) et l'amylase elle-même n'est qu'une des glycosidases (telle que l'oxydase-bêta-galactosique). L'amylase hydrolyse certains glucides.

L'activité sérique de l'amylase est déterminée par la méthode de SOMOGUY, où le taux normal est de 50 à 100 unités par 100 millilitres (certains expriment ces unités par millilitre de sérum); il existe aussi la méthode de LEWISON-ANDERSCH, où le taux est de 40 à 145 unités par 100 millilitres; citons enfin la méthode de STREET et CLOSE, où le taux normal est de 94 à 250 unités par 100 millilitres de sérum.

Dans les urines, le taux d'amylase obtenue par la méthode de WOHLGUTH est normalement inférieur à 40 unités.

Dans le liquide pleural comme dans un épanchement ascitique, le taux est normalement inférieur à 128 unités SOMOGUY par millilitre.

A l'état physiologique, on sait qu'il existe de l'amylase dans le pancréas, le sérum, la salive parotidienne, l'urine, le lait (AN et coll., GOETZ et coll.) et dans la muqueuse gastrique colique. Il existerait, parmi ces différentes iso-amylases, une amylase migrant dans la région des bêta-2-globulines, et une autre, dans la région des gamma-1-globulines. D'après AN, l'une de ces amylases serait d'origine plus spécifiquement pancréatique. (Signalons que LARGIADER(et coll.) trouvent chez le chien de l'amylase au niveau du foie, du tissu lipoïde et peut-être de certains muscles lisses).

3 - Peptidases

Parmi les peptidases les plus connues, citons la trypsine, les chymotrypsines et le "complexe élastases" identifiés dans le pancréas humain (TAN et coll., RINDERKNECHT et coll., PRETOLANI et coll.); mentionnons encore les carboxypeptidases, (HARDOUIN, HADORN et coll), parmi lesquelles la kininase (WERLE). On dose le plus souvent l'activité tryptique, que les anglo-saxons appellent la S.T.B.A. (Serum trypsin bonding activity, ADHAM et coll., 1968), la trypsine étant liée à une alpha-2-macroglobuline (ADHAM et coll., 1967).

On met également en évidence une activité élastolytique dans le sérum de sujets sains (RINDERKNECHT et coll., PRETOLANI et coll., BRUN et coll., FITZ PATRICK et coll.). Ce sont BALO et BANGA, en 1949, qui ont les premiers découverts cette activité élastolytique (auteurs cités par BOUSQUET).

Il existe diverses méthodes de dosage de cette activité; les faits sont encore trop controversés pour que l'on puisse en tirer une conclusion, mais il semble bien que les concentrations plasmatiques varient avec l'âge, et également, fait intéressant, avec le taux des lipides dans le plasma.

Il existe également plusieurs nucléases sériques dont l'origine n'est que partiellement pancréatique (LOMARTO, DONAHUE et coll., KOWLESSER et coll., FITZPATRICK et coll., HARDOUIN).

Enfin le facteur lipocain de DRAGSTEDT (et coll.) est sans doute un enzyme protéolytique qui empêcherait la stéatose hépatique par libération de choline.

4 - Kinines

On connaît également le système des kinines (WERLE, HARDOUIN, BACK, MOUKTAR et LEGER), dont plusieurs fractions, dont la kallikréine et la "plasma-kinine." ont été retrouvées dans le sérum humain, la kallikréine étant en relation avec une alpha-2-globuline. Le mode de formation, le catabolisme et le mécanisme d'action de ces différentes kinines ne sont pas encore parfaitement élucidés.

Il semble bien que certains, sinon tous ces enzymes, ont leur siège, même à l'état inactivé, dans certaines cellules du pancréas, surtout exocrines, parfois endocrines (IDHAL et coll., AUGER, WUKETITCH et coll., OSBORNE).

5 - Anti-enzymes

Il existe normalement chez l'homme toute une série d'anti-enzymes naturels, en partie produits par le pancréas : enzymes ou substances à action anti-amylase, anti-lipase, anti-peptidase, anti-élastases, dont les bêta-lipoprotéines (FRITZ et coll., SHATERNIKOV, HAYASHI S. et coll., BOUSQUET, PRETOLANI et GIRO, SKRZYDLEWSKI et coll.).

Ajoutons que le foie catabolise et anabolise un certain nombre de protides, dont peut-être les enzymes pancréatiques.

Enfin, il semble que deux hormones soient en partie responsables de la sécrétion exocrine du pancréas :

- la pancréatozymbine stimulerait surtout la sécrétion des hydrolases,
- et la sécrétine réglerait la sécrétion d'eau, d'électrolytes (parmi lesquels le calcium) et des bicarbonates présents dans le suc pancréatique.

CHAPITRE II

=====

MATERIEL D'ETUDE

A - OBSERVATIONS PERSONNELLES ET TABLEAUX RECAPITULATIFS

Nos observations ont été recueillies dans les services du Professeur MORIN et du Docteur MOUCHET. Deux de ces observations ont d'ailleurs été publiées à l'Académie de Chirurgie (MOUCHET A., MORIN M., PEROL R., MARQUAND J., GUIVARC'H M. et GOUTALLIER D.).

Observation I - M. Maurice F..., 58 ans, comptable, est admis en urgence à l'hôpital Foch le 12 Janvier 1965, pour un syndrome douloureux abdominal.

Il s'agit d'un homme corpulent, dont l'éthylisme est connu, et qui souffre depuis une dizaine d'années de crises douloureuses abdominales, d'abord localisées à l'hypocondre droit et irradiant vers la région scapulaire droite, puis devenant rapidement épigastriques à type de brûlure avec irradiations postérieures en ceinture; ces crises surviennent tous les deux mois, durent 3 ou 4 jours et sont calmées par d'abondants vomissements et une débâcle diarrhéique faisant suite au ralentissement du transit contemporain des douleurs; jamais d'élévation thermique ni de signe de rétention biliaire.

Plusieurs crises plus violentes que les autres entraînent diverses hospitalisations à l'Hôpital de Neuilly, au cours desquelles une insuffisance hépatique est notée, puis le diagnostic de pancréatite aiguë est porté dès Novembre 1963, diagnostic clinique confirmé par la biologie. Mais le transit gastro-duodéal ne montre alors ni calcifications de la région pancréatique, ni anomalies du cadre duodéal.

L'amélioration clinique sous Zymofren est spectaculaire, alors que l'amylasémie reste plusieurs jours élevée; le malade sort de l'hôpital, refusant la poursuite du traitement par les anti-enzymes.

Le 12 Janvier 1965, une nouvelle crise douloureuse entraîne l'admission dans le Service du Docteur MOUCHET, au Centre médico-chirurgical Foch. Le malade est apyrétique, le pouls est à 76, la tension à 17-9. L'abdomen légèrement météorisé, se défend dans l'hypocondre droit et dans l'épigastre, laissant quand même

palper le foie à deux travers de doigt sous le rebord costal. Le toucher rectal est normal.

Une amylasémie à 660 U.S. et une amylasurie à 128 U.W., des calcifications pancréatiques sur les radios sans préparation de l'abdomen permettent de poser le diagnostic de pancréatite chronique en poussée aiguë.

La glycémie est à 1,15 g/l; le taux de prothrombine est spontanément à 47%; aucun signe clinique ou biologique de rétention biliaire. Le malade est subictérique; l'intoxication éolique serait arrêtée depuis un an.

Sous traitement médical (aspiration gastro-duodénale, 60.000 Unités/jour de "Zymofren", atropine et novocaïne), l'amélioration clinique est spectaculaire et l'amylasémie tombe à 64 U.S. le 15 Janvier 1965.

Le 16 Janvier 1965, toujours sous traitement, l'amylasémie remonte à 360 U.S. et l'amylasurie à 256 U.W.

Le 20 Janvier 1965, survient une nouvelle crise douloureuse abdominale qui cède à l'augmentation des doses d'anti-enzymes.

A partir du lendemain, alors que le syndrome clinique abdominal passe au second plan et que jamais aucune masse abdominale palpable ou percutable n'a pu être mise en évidence, l'amylasémie va se maintenir à plus de 1000 U.S., allant jusqu'à 1800 U.S., l'amylasurie s'élèvera jusqu'à 2564 U.W., quelles que soient les modifications du traitement.

De plus, des manifestations cutanées, articulaires et osseuses vont apparaître.

Le 20 Janvier 1965, des douleurs de la cheville droite, avec oedème péri-articulaire, placard cutané rouge sur la face antérieure du cou de pied font envisager divers diagnostics :

arthrite septique, mais il n'y a pas d'hyperleucocytose,
réaction allergique à une perfusion posée dans une veine du dos du pied.

Des nodosités rouges de la taille d'une pièce de 1 F., dermo-épidermiques, très douloureuses spontanément et surtout à la pression, apparaissent simultanément sur la face interne du tiers inférieur de la jambe droite, évoquant un érythème noueux et disparaissent complètement le 3 Février 1965.

Puis, de nouvelles nodosités apparaissent par poussées successives, principalement au niveau des membres, jamais sur la face ou le crâne, et évoluant parfois, quand elles ne disparaissent pas spontanément, vers la fistulation, soit isolément (3^e doigt droit, cheville droite, coude gauche), soit après avoir conflué, formant ainsi de vastes décollements cutanés (décollement dorsal paravertébral droit).

Par la suite, se développeront au cours du mois de Février 1965 de véritables micro-abcès et même un abcès de la cheville droite, qui laissera s'écouler un

liquide jaune-verdâtre, et même un véritable pus abondant, non nauséabond, vert-grisâtre, et du sang.

L'incision d'un nodule du pied gauche montrera un liquide semblable à celui qui a été retiré de la cheville droite.

Certains micro-abcès disparaîtront d'eux-mêmes dans la seconde moitié du mois de Février.

Le 6 Mars, sera pratiquée une incision du nodule du coude gauche qui montrera un liquide verdâtre, abondant.

Simultanément, diverses articulations deviennent douloureuses et sont parfois le siège d'épanchements : cheville gauche (le 28 Janvier 1965), interphalangiennes des 3^e et 4^e doigts de la main gauche (le 11 Février 1965), épaule gauche cheville droite et gauche, genou droit (le 26 Février 1965), genou gauche (le 4 Mars 1965).

Divers examens seront pratiqués pour tenter de diagnostiquer la nature de ces épanchements :

- le 27 Février 1965, une ponction articulaire du genou droit retirera un liquide à l'aspect de pus franc ;

- le 2 Mars 1965, une arthrotomie de l'épaule gauche permettra de retirer un litre de liquide épais, brun noirâtre de la cavité articulaire ; on pose une lame et un appareil de Pouliquen ;

- le 4 Mars 1965, une ponction du genou gauche (associée à une injection d'antibiotiques) retirera 50 cc de "pus" vert ;

- On effectuera encore une ponction du genou gauche, qui retirera 60 cc de liquide verdâtre ; on pratiquera simultanément une injection d'antibiotiques et de Cortancyl.

Par ailleurs, tous ces multiples prélèvements ne révéleront aucun germe, aucun polynucléaire, aucun B.K. ; il s'agit donc de poches nécrotiques acellulaires et aseptiques, malgré leur aspect.

Sur les nombreuses radiographies du squelette faites à l'occasion des algies, une seule lésion est notée : une ostéolyse non homogène, sans destruction totale de la corticale du tiers inférieur du tibia et du péroné droits, avec une importante réaction périostée (8 Mars 1965).

Le 22 Janvier 1965, le transit oesophago-gastro-duodénal confirme l'existence de calcifications pancréatiques.

Parallèlement, l'état général s'altère progressivement. La température s'élève à partir du 29 Janvier 1969 et oscillera entre 38° et 39° ; une polynucléose se développe à partir du 1^{er} Février 1965, restant à plus de 20.000 globules blancs après le 7 Février 1965, l'éosinophilie ne dépassant pas 1%.

La V.S. reste au-dessus de 56 mm à la 1^è heure; les protides baisseront de 75g/l à 65g/l, avec 50% d'albumines et 13% d'alpha2 globulines, les gamma globulines étant à 18%. 4 hémocultures resteront négatives. Les cultures des liquides articulaires comme celles des liquides d'aspect plus ou moins puriformes retirés des nodules devenus fluctuants resteront toutes stériles.

Un épanchement pleural bilatéral, à prédominance gauche se déclare.

L'examen histologique d'un nodule sous-cutané prélevé sur l'épaule gauche le 15 Février 1965, montre dans le derme une sorte d'abcès constitué par des éléments inflammatoires avec des plages de nécrose banale, sans signe de spécificité, ni de malignité. Il semble donc s'agir d'une nécrose intradermique; c'est alors que se présente à l'esprit l'hypothèse d'une stéatonécrose disséminée évoluant de pair avec une pancréatite résistante au traitement par les anti-enzymes.

Divers examens et dosages sont pratiqués, dont certains ont déjà été mentionnés plus haut :

- sérum : lipémie 2g/l (N = 5-6go/oo)
- activité lipasique du sérum : 0,75 U. (Nle : 0,5 à 1,5) et 0,8 U. (Unités CHERRY and CRANDALL)
- activité protéolytique du sérum : nulle.

Examen du liquide synovial du genou gauche :

- lipides : 20g/l;
- cholestérol : entre 0,6 et 0,7g/l;
- activité lipasique : 2 U;
- amylase : 1900 Unités Somogyi (elle sera de 770 Unités le 6 Mars 1965);
- activité protéolytique : moyenne (Méthode d'ANDERSON et EARLEY).

Examen du liquide articulaire de la cheville :

- activité lipasique : 2U.;
- activité amylolytique : non recherchée;
- activité protéolytique : moyenne.

Examen du liquide de l'épaule gauche :

- 22g/l. lipides (la normale serait, d'après des témoins, de 5 à 10g/l).

En Mars 1965 se développe une paralysie du S.P.E. droit et une amblyopie de l'oeil gauche (qui suggéra deux hypothèses : une cataracte ou une compression optique par de la graisse plus ou moins nécrosée).

Devant l'aggravation de l'état général, l'existence de ce tableau biologique, où les examens révèlent une quantité anormale d'enzymes dans des liquides totalement aseptiques et acellulaires, une exploration chirurgicale abdominale est décidée.

Compte-rendu opératoire (résumé) du 12 Mars 1965 (Docteur MARQUAND), médiane sous-ombilicale ; l'exploration découvre :

- des lésions de cytotéatonecrose, en particulier une énorme plaque de la taille d'une paume de la main sur la racine du mésentère; l'examen anatomo-pathologique des lésions mésentériques prélevées confirme le diagnostic de cytotéatonecrose.

- un kyste postérieur de la tête du pancréas (alors que la queue et le corps sont subnormaux) qui contient de multiples calculs bruns plus ou moins incrustés dans la paroi, soit irréguliers et solides, soit friables.

On pratique une cholangiographie qui montre une compression rétro-pancréatique incomplète du bas cholédoque et une pancréatographie, après intubation du Wirsung retrouvé ouvert dans le kyste, qui objective une injection rétrograde du Wirsung et des canaux pancréatiques du corps et de la queue; il n'y a aucune injection vers la tête.

- Dans le liquide de ponction peropératoire du kyste pancréatique :

- activité lipasique : 2 U. (Cherry and Crandall)
- amylase : 500 U.S.
- activité protéolytique : nulle.

L'intervention est terminée par :

- une kystojéjunostomie par une anse en Y ventousant la paroi du kyste
- une cholécystostomie
- un drainage par lame sous-hépatique.

Les suites opératoires sont marquées par une altération progressive de l'état général avec fonte musculaire très importante, ictère et troubles psychiques. Le malade est agité, perturbé et confus jusqu'à la fin, mais conscient.

Le transit ne se rétablit jamais complètement; un écoulement séro-hématique par la lame de drainage apparaît le 20 Mars et ne se tarit plus.

Il apparaît également une afflorescence de lésions cutanées (avant-bras droit, genou droit, genou gauche, jambe droite). On assiste à un effondrement des fonctions hépatiques, parallèle à l'ictère.

L'urée monte à 1,60 g/l.

Les veines sont thrombosées aux M.I. : en particulier lors de la dénudation de la saphène droite, on trouve une paroi indurée.

Le 17 Mars : amylasémie : 85 U.S.
amylasurie : 64 U.W.
T.P. : 62% (sans anticoagulant).

Le 18 Mars : amylasémie : 350 U.S.
amylasurie : 256 U.W.
la lipémie est de 2,50g/l.

Le 20 Mars : amylasémie : 170 U.S.

Le 22 Mars 1965 : Le T.P. est à 18%

Le temps de Howell en tubes siliconés est de 13 mn
(nle : 5 à 7 mn)

Le 23 Mars 1965 : l'amylase du liquide péritonéal est de 820 U.S.
(la veille : 800 U.S.).

- Une douleur de la région sous-costale gauche apparaît, et l'amylasémie remonte à 1500 U.S., puis à 1664 U.S., le 24 Mars.

Le même jour : le cholestérol total : 0,65g/l
le cholestérol estérifié : 0,40g/l.

Le taux de prothrombine remonte à 50% le 26 Mars.

- On demande, le 23 Mars, deux électrophorèses du sérum :

Celle des gluco-protéines donne les chiffres suivants :

	sérum du malade	taux normaux
Albumines	3,1%	5%
Globulines alpha1	28,8%	20%
Globulines alpha2	43,7%	35%
Globulines bêta	15,5%	25%
Globulines gamma	8,9%	15%

Il existe donc une augmentation des alpha1 et des alpha2, et une baisse des bêta et des gamma globulines.

L'électrophorèse des lipoprotéines du sérum (pratiquée à l'appareil Elphor H, avec calcul des surfaces par planimétrie) donne les résultats suivants :

	sérum malade	sérum normal
N°1 Lipides alpha	13,6%	25 à 28%
Lipides bêta	86,4%	72 à 75%
N°2 Lipides alpha	10,5%	25 à 28%
Lipides bêta	89,5%	72 à 75%

On peut donc dire qu'il existe, le 23 Mars, une baisse des lipoprotéines alpha et une augmentation des lipoprotéines bêta.

Malgré les perfusions, le Zymofren et tous les efforts thérapeutiques déployés, le malade succombe le 28 Mars 1965 dans un tableau d'ictère, de moelena et de collapsus.

L'autopsie découvre :

- 2,5l. de liquide séro-hématique dans la cavité péritonéale, mais aucun signe de péritonite généralisée.

- Une petite collection purulente au niveau du ligament gastro-colique et de la partie gauche de l'arrière cavité péritonéale.
- Quelques plages de cytotéatonecroses sur l'angle droit du côlon.
- Un canal de Wirsung obturé sans raison évidente, en aval de l'anastomose mais non dilaté en amont.
- Une grosse surcharge athéromateuse de la bifurcation de l'aorte abdominale.
- Des nodules d'aspect cicatriciel dans le segment postérieur du lobe inférieur gauche pulmonaire dans un territoire d'environ 7 cm. de diamètre (cytotéatonecrose ?).

A l'examen microscopique, on découvre une alvéolite oedémateuse et catarrhale des deux lobes pulmonaires inférieurs avec dilatation des capillaires dans les parois intervalvéolaires.

- Pas de modification notable du pancréas depuis l'intervention; le pancréas est scléreux, dans sa partie superficielle et la queue, le tissu adipeux péri-pancréatique est le siège d'un petit îlot de cyto-stéatonecrose.

- Un fragment osseux est prélevé à l'autopsie : le tissu osseux est remanié, porotique, dans la moelle adipeuse, il existe de nombreux points de petites plages éosinophiles à disposition parfois périvasculaire et qui semblent répondre à une nécrose d'allure particulière du tissu adipeux.

- Le foie est mou, jaune safran; le tissu hépatique est nécrosé; il existe une dégénérescence adipeuse et une dilatation des sinus.

- Reins : infiltration lympho-plasmocytaire; quelques glomérules scléreux; le tissu conjonctif interstitiel paraît nettement augmenté.

- L'hypophyse est normale.

- Il existe une cytotéatonecrose du mésentère : les cellules graisseuses ont un contour qui tend à s'effacer; il existe de gros résidus adipeux contenant parfois des concrétions calcaires.

En résumé, chez un homme de 58 ans, éthylique, existence d'une pancréatite chronique avec poussées aiguës, manifestations ostéo-articulaires et nodosités cutanées, épanchement pleural, oblitération de certains vaisseaux avec troubles de la coagulation, atteinte du nerf optique probable et du sciatique poplité externe, dégénérescence adipeuse et nécrose du foie, existence d'un petit épanchement pleural non retrouvé à l'autopsie, épanchement péritonéal abondant séro-hématique vraisemblablement consécutif à l'opération; existence à l'autopsie d'une nécrose de la moelle osseuse et d'une ostéolyse de la trame osseuse, et d'une cytotéatonecrose certaine du côlon droit, de la graisse péri-pancréatique, du mésentère, d'une nécrose et d'une sclérisation du pancréas et de nodules pulmonaires gauches dont la nature ne semble pas être parfaitement élucidée.

Parmi les examens biologiques, il faut noter l'élévation de l'amyrase et de la lipase de certains liquides, la baisse du taux de prothrombine et la tendance hémorragique (dont le moelena de la fin est un des témoins), l'abaissement du taux des lipides sanguins contrastant avec l'augmentation de celui de certains lipides articulaires.

Enfin, l'augmentation des glucoprotéines alpha1 et alpha2 du sérum, la baisse des bêta et des gamma glucoprotéines, la baisse des lipoprotéines sériques alpha et l'augmentation des lipides bêta.

Observation II - Monsieur B... A..., 51 ans, employé S.N.C.F., est admis en chirurgie le 19 Mars 1966, dans le Service de Monsieur le Docteur MOUCHET pour un syndrome abdominal aigu, chez un sujet amaigri, sans antécédent, sauf un phlegmon amygdalien en 1935. On ne retrouve pas la notion d'éthylisme.

- Depuis Février 1966, il souffre de l'hypocondre gauche : il s'agit d'une douleur apparue brutalement, très intense, transfixiante, positionnelle, durant entre 2 et 10 minutes, sans rythme ni horaire.

Le malade est asthénique, anorexique et a maigri de 5 kg. depuis Janvier 1966.

Les douleurs persistent un mois, sans vomissements ni moelena, tandis que s'installent une diarrhée intermittente, tantôt jaune, tantôt de couleur normale, et une augmentation brutale du volume de l'abdomen.

Le malade est admis en chirurgie dans le Service de Monsieur le Docteur MOUCHET, le 19 Mars 1966; l'ascite, accompagnée d'une circulation collatérale, est évidente et l'hypothèse d'une cirrhose est envisagée.

On retire 3l. de liquide d'ascite, clair, citrin, contenant 0,30 g/l de protéines, 90% de polynucléaires
et 10% de lymphocytes.

Un cliché pulmonaire pratiqué en ville aurait montré une surélévation de la coupole droite et une opacité de l'apex droit.

Le 20 Mars, ce malade est transféré en Médecine, dans le Service de Monsieur le Docteur MORIN.

La température oscille entre 37° et 36°8.

Il est très amaigri, subictérique; il a des selles diarrhéiques fréquentes (5 à 6 par jour), parfois jaunes, parfois normales. L'abdomen est tendu par une ascite, il existe une discrète circulation collatérale cave supérieure.

Après évacuation de 3l,700 d'ascite faite d'un liquide clair, citrin, le foie semble de volume normal et la rate n'est pas perçue.

- Il existe un œdème malléolaire bilatéral, blanc, mou, prenant le godet.
- Les membres inférieurs présentent quelques varicosités.
- La face d'extension des membres présente des tuméfactions sous-cutanées superficielles, dures, rouges, mobiles, non enchâssés dans le derme, proches des genoux et des coudes.
- Il n'existe pas de douleurs articulaires ni osseuses.
- On note une discrète symptomatologie pleurale droite.
- Le reste de l'examen est normal, en particulier l'examen neurologique ne montre aucun signe évoquant une polynévrite.
- Le diagnostic de stéatonécrose disséminée est envisagé, et les examens complémentaires le confirment :
 - urée : 0,25 g/l
 - glycémie : 0,80g/l.
- Tests de floculation hépatique normaux.
 - S.G.O.T. : 10 U. /ml.
 - S.G.P.T. : 5 U. /ml.
- L'hépatogramme montre seulement un contour postérieur un peu atypique (sur profil).
- Les protides totaux sont à un taux de 54 g/l., avec :
 - 21 g/l. d'albumine, un rapport $\frac{\text{sérum albumine}}{\text{sérum globuline}} = 0,6$
 - alpha1 globulines : 9%
 - alpha2 globulines : 25%
 - bêta globulines 12% et 20% de gamma globulines.
- La N.F.S. montre 4 000 000 de globules rouges
et 10 400 de globules blancs,
avec 74% de polynucléaires, 1% d'éosinophiles, 17% de lymphocytes
et 8% de monocytes.
- L'examen histologique d'un nodule sous-cutané situé au-dessus du genou droit montre :
 - dans l'hypoderme, une zone de cyto-stéatonécrose avec un début de calcification accompagnée d'une importante infiltration inflammatoire, surtout polynucléaire et une réaction lipophagique;
 - dans le derme des plages hémorragiques, dont certaines, apparemment acellulaires, présentent un caractère mal défini (d'ordre dystrophique ou fibrineux?)
- Les images histologiques sont en faveur d'une maladie de WEBER-CHRISTIAN.

- L'anylasémie est à 600 U.S. et l'anylasurie à 265 U.W. pour une diurèse de 2,5 l. sous diurétiques.

- L'examen du liquide d'ascite montre :

12 g/l d'albumine.

Il est stérile, et on ne retrouve pas de B.K. à la culture sur milieu de Lowensten.

On remarque quelques rares hématies.

Il existe quelques éléments inflammatoires, 57% de cellules dont 40% de polynucléaires.

L'anatomopathologie est normale, mais on remarque cependant la présence de cellules d'allure mésothéliale à cytoplasme vacuolaire.

- Activité lipasique : 24 U. CHERRY and GRANDALL

- Amylase : 1 100 U.S.

- L'examen du liquide pleural effectué le 30 Mars 1966 montre 18 g/l d'albumine et parmi les éléments cellulaires :

9% de polynucléaires

8% de lymphocytes.

On note parmi les cellules endothéliales :

36% de cellules basophiles

28% de cellules amphiphiles

19% de cellules monocytoïdes.

Il existe également des "cellules en bague à châton".

Les lames examinées montrent de très nombreuses cellules d'allure mésothéliale, à cytoplasme parfois vacuolaire.

Il n'existe pas d'éléments néoplasiques.

L'amylase est à 855 U.S.

L'activité lipasique est à 9 U.

Par ailleurs, l'électrolytémie montre :

Na : 145 mEq; K : 3,4 mEq; Cl : 103 mEq; et CO₂ : 22 mEq/l.

Le malade est mis sous perfusions de sérum glucosé isotonique, de Trophysen 1,50 g de ClNa et 2,50 g de ClK.

Il reçoit 100.000 U/jour de Zymofren.

Après cinq jours de ce traitement, l'équilibre électrolytique est identique mais l'anylasémie s'est abaissée à 440 U.S., les protides totaux sanguins restent à 55 g/l, avec 19 g/l d'albumine, une augmentation d'alpha₂ à 13 g/l (ou 25%) et : $\frac{SA}{SG} = 0,5$

La lipasémie est à 2,20 unités (Normale : 1,5.) (Technique de Löwenhardt modifiée par JOHNSON et BOCKUS).

La lipémie est à 3,6g/l.

- Le liquide d'ascite est riche en cellules "en bague à châton."
Il contient 28g/l d'albumine.
Il reste stérile bactériologiquement.
L'amylase y est dosée à 870 U.S.
et l'activité lipasique est à 4 unités.
- Le liquide pleural
reste bactériologiquement stérile.
contient toujours des éléments endothéliaux : basophiles
amphiphiles
monocytoïdes
et quelques cellules en bague à châton.
L'amylase y est à 830 U.S.
et l'activité lipasique à 1,5 U.

Cette amélioration biologique correspond à une légère amélioration clinique, le malade souffre moins, sa diarrhée est plus discrète, mais toujours liquide et jaune clair.

Le malade s'alimente peu.

Ses éléments cutanés, par contre, persistent, sans évoluer vers l'ulcération.

L'adjonction d'une corticothérapie (hémisuccinate d'hydrocortisone, puis Cortancyl) à partir du 8 Avril ne modifie pas le tableau.

La diarrhée reprend.

Les seules anomalies radiologiques, parmi les multiples clichés effectués, montrent un cadre duodénal élargi, avec une deuxième portion du duodénum un peu raboté.

Le squelette est normal.

Le lavement baryté ne montre pas de lésions organiques.

Le 20 Avril, apparaissent une angoisse et une douleur thoracique brutale gauche irradiant aux deux épaules et à la fosse iliaque gauche.

Le malade étant cathétérisé au niveau de la crosse de la saphène interne, on pense à une embolie pulmonaire qui ne trouve pas sa confirmation électrique.

Comme le malade n'est plus sous "Zymofren" depuis 48h., on pense à une nouvelle poussée pancréatique.

La recherche d'amylase dans le sérum a échoué et on renonce à une nouvelle prise de sang pour la tranquillité du malade.

Le malade est remis sous Iniprol (6, puis 4 millions d'unités par jour), et 300 mg d'héparine.

Malgré cette thérapeutique, les douleurs persistent, essentiellement abdominales.

Une hématomérose s'installe.

Le liquide d'ascite devient hématique et s'infecte.

Le malade s'encombre, vomit du sang et meurt dans un tableau d'hypovolémie malgré une compensation de sang le 26 Avril 1966.

L'autopsie révèle les résultats suivants :

- présence dans l'abdomen d'un liquide séro-hémorragique de grande abondance;
- épiploon épais; le mésentère et le grand épiploon montrent à la macroscopie comme à la microscopie des petits foyers de nécrose dans le tissu adipeux, souvent sans réaction macrophagique.

- Le duodénum présente une adhérence plus ou moins étroite au côlon droit et à son angle droit; au microscope, la séreuse est oedématisée et hémorragique.

- L'estomac : présence d'un liquide noirâtre, pas d'ulcération, mais aspect hémorragique de la muqueuse.

- Toutes les anses grêles et coeliaques montrent un aspect congestionné et un réseau fibrineux. Le côlon droit est rétracté, a perdu la moitié de sa hauteur; la séreuse est recouverte d'un dépôt fibrino-hémorragique.

- Le côlon transverse et le mésocôlon sont également examinés avec attention; la face postérieure est plus ou moins nécrosée dans sa partie adjacente à la tête du pancréas; il existe une adhérence et une dilatation des vaisseaux alentour.

- Le foie présente des taches ocres, irrégulières; l'histologie révèle la présence de multiples plages de nécrose inflammatoire souvent confluentes et en général centrées par des espaces portes.

- Le pancréas présente à la face antérieure de la tête un volumineux kyste de 8 cm/8cm et de 4 cm d'épaisseur dans le sens antéro-postérieur, ce kyste contient des caillots et du sang.

Les parois sont très épaisses et il est impossible de les dissocier du mésocôlon et du côlon transverse.

Macroscopiquement, on reconnaît quelques taches de cyto-stéatonécrose sur la tête du pancréas.

A l'histologie, la glande est découpée par de multiples bandes de sclérose. Quelques formations kystiques se présentent occupées par un coagulum enkysté éosinophile.

Dans le tissu adipeux péri-glandulaire, on remarque une petite plage de nécrose entourée d'histiocytes spumeux. Toutes ces lésions sont en faveur d'une pancréatite chronique.

- Au niveau des reins il existe quelques vaisseaux dilatés.

- La prostate est adénomateuse.

Sinon, il n'y a rien à signaler au niveau des autres organes abdominaux ou rectaux.

- Le thorax présente un épanchement pleural bilatéral, plus important à gauche qu'à droite (environ 3 ou 400 cc); il s'agit d'un liquide plus ou moins ocre, non purulent et non hémorragique. Les poumons ne présentent pas de nodules à la palpation; ils sont uniformément noirâtres; l'histologie montre une alvéolite catarrhale et macrophagique.

- On trouve un thrombus plus ou moins blanchâtre, adhérent au niveau de la bifurcation carotidienne gauche; l'histologie montre une thrombose organisée et une hyperplasie réticulaire du ganglion adjacent.

Donc, en conclusion de cette autopsie où le cerveau fut également vérifié, on trouve essentiellement :

- un kyste pré-pancréatique au niveau de la tête du pancréas, hémorragique et des lésions de pancréatite chronique.

- une cytotéatonécrose certaine au niveau du mésentère, de la tête du pancréas, de la graisse péri-pancréatique.

- de multiples plages ocres, irrégulières du foie, semblant correspondre aux plages de nécroses confluentes de l'histologie.

- un processus inflammatoire intense dans toute la cavité abdominale, avec même une nécrose de la face postérieure du côlon transverse et du mésocôlon avec adhérence entre ces tissus et la tête du pancréas.

- un épanchement pleuro-péritonéal

- un liquide sanglant dans l'estomac .

- un thrombus carotidien.

En résumé, il s'agit d'un homme de cinquante et un ans, sans antécédents notables ni passé éthylique, qui présente brutalement des poussées de pancréatites aiguës sur un fond sans doute plus ancien, mais méconnu, de pancréatite chronique. Les poussées évoluent en trois mois d'un seul tenant vers la mort, accompagnées de tuméfactions sous-cutanées, superficielles, douloureuses sur la face d'extension des membres, n'évoluant pas vers la fistulation et correspondant à des lésions de cyto-stéatonécrose de type Weber-Christian.

Parallèlement, il existe un épanchement péritonéo-pleural stérile contenant des cellules d'aspect "en bague à châton", une activité lipasique et amylasique élevée, et en général plus élevée que celle du sérum; les taux de lipase des épanchements semblent être les plus sensibles, avec l'amylase sérique, au traitement par anti-enzymes.

- La lipémie ne dépasse pas 3,6 g/l.

- Il n'existe pas de signes articulaires ni osseux.

Fait curieux, l'existence de ce thrombus carotidien et de cette hématomérose qui emportera le malade; on pourrait incriminer l'héparine que l'on perfuse à la fin, mais le temps de Quick était déjà le 21 Mars 1966, donc presque un mois avant le traitement à l'héparine, à 50%, tandis que le temps de Howell en tubes siliconés était normal.

Il n'existe pas de diabète.

A remarquer aussi que malgré les crises pancréatiques très douloureuses, la température ne s'élèvera au-dessus de 37° qu'à partir du 30 Mars, sans dépasser 38°5. Il existe une augmentation des globules blancs évoluant entre 10.000 et 12.500 éléments avec 74% et 83% de polynucléaires, et une éosinophilie ne dépassant jamais 1%.

Enfin, malgré l'énergique traitement aux anti-enzymes à hautes doses d'Iniprol et de Zymofren, la corticothérapie et tout le traitement symptomatique, cette mort inéluctable est rapide.

Observation III - Monsieur O...G..., 34 ans, comptable, est admis au Centre Médico-Chirurgical Foch, dans le Service de Monsieur le Docteur MORIN, le 13 Octobre 1954, pour un placard d'aspect inflammatoire, légèrement infiltré, du pied droit (tendon d'Achille, cheville et dos du pied), peu sensible, ayant débuté une semaine auparavant et accompagné de petits frissons.

Antécédents personnels :

En 1942, une dysenterie amibienne peu soignée;
en 1947, une ostéomyélite du tibia gauche;
en 1951, un accident de dent de sagesse prolongé d'une suppuration locale et suivi, trois mois plus tard, d'une tuméfaction cervicale inflammatoire, cliniquement interprétée comme une adénopathie dont la biopsie a donné lieu à des interprétations histologiques variées.

Histoire de la maladie actuelle :

Depuis Avril 1954, le malade a présenté à plusieurs reprises des douleurs épigastriques, pendant quelques jours, d'allure irrégulière, avec accentuation de la douleur quand il se penchait en avant; une crise, en juillet, fut particulièrement violente et s'est accompagnée d'une augmentation du nombre des selles (6 à 7 par jour). Il a maigri de 7 kg; il a perdu l'appétit. Un transit gastro-duodénal et un lavement baryté n'ont apporté aucune explication à ses douleurs. La recherche des parasites dans les selles n'a rien trouvé.

Au cours du mois de Septembre 1954, M. O... G... a présenté un élément inflammatoire identique à celui pour lequel il est admis, et d'évolution spontanément résolutive, au niveau du pied gauche.

Evolution :

A l'entrée : la fièvre est à 38°8 et les jours suivants, oscille irrégulièrement entre 37°2 et 39°. Le placard cutané, déjà en rétrocession, est limité au dos du pied et à la face interne de la cheville; pas de signe articulaire à ce niveau. On note principalement une matité de la base droite et des frottements pleuraux à l'auscultation, un abdomen météorisé avec matité symptomatique d'une ascite peu abondante. Le palper de l'abdomen, difficile, est peu concluant. Les ponctions de la plèvre droite et du péritoine ramènent un liquide citrin. Le reste de l'examen est normal.

Quatre jours plus tard apparaissent trois nodules dermiques à l'avant-bras droit.

Différents examens biologiques sont effectués :

les hémocultures restent négatives;

l'hémogramme montre 3.720.000 G.R. et 14.700 G.B. avec 87% de polynucléaires neutrophiles et 1% d'éosinophiles; la vitesse de sédimentation est à 110/113/120; la fibrinémie est à 5,80g/l et 7g/l; les protides totaux sont à 72g/l avec, à l'électrophorèse, 32% d'albumine, 4,9% de globulines alpha1, 18,9% de globulines alpha2, 16,3% de globulines bêta et 27,9% de gamma globulines.

La cuti-réaction tuberculinique est fortement positive; les liquides de plèvre et du péritoine comportent respectivement 16,4g/l et 17g/l d'albumine; ils ont une formule mixte avec de nombreuses hématies, des lymphocytes, des polynucléaires et des cellules endothéliales; absence de cellules suspectes.

- La radiographie du thorax est normale.

Du 20 Octobre au 12 Novembre, le malade est traité par le salicylate de soude per os et intraveineux : on assiste à une chute thermique en 48 heures, et à une régression des signes cutanés.

Le 2 Novembre, apparaît une arthrite interphalangienne proximale de l'index droit, dont les signes inflammatoires rétrocedent en quelques jours, laissant persister une tuméfaction et une gêne des mouvements. L'ascite, jusqu'alors stationnaire, augmente nettement de volume. Le 10 Novembre, reprise de la fièvre.

Du 13 Novembre au 5 Décembre, le malade est soumis à un traitement antituberculeux (I.N.H. et P.A.S.). En contraste avec une amélioration thermique, on assiste à la reproduction de l'ascite malgré 4 ponctions (131 au total), et à une élévation du taux de l'albumine de l'épanchement (28 et 27g). Le malade reste fatigué et maigrit (51 kg contre 55 kg à l'admission).

Du 5 Décembre 1954 au 15 Février 1955, on institue un traitement à la cortisone à doses dégressives, de 200 à 50 mg par jour, sous pénicilline et streptomycine associées, pendant la première partie du traitement. La température se normalise rapidement et l'ascite se tarit. Parallèlement, c'est le retour de l'appétit avec reprise du poids : 61,3kg. Seul incident, une thrombose veineuse jambière gauche, nécessitant la prescription d'une antivitamine K.

Au cours de cette longue évolution, l'hémogramme a montré les résultats suivants : anémie entre 3.300.000 et 3.200.000, hyperleucocytose variable entre 10.600 et 26.200 (les chiffres étant les plus élevés sous corticothérapie), polynucléose neutrophile entre 60 et 87%. Pendant la période du traitement salicylé l'éosinophilie s'est élevée jusqu'à 12%. L'accélération de la vitesse de sédimentation très élevée a été passagèrement influencée par le salicylate, puis est tombée rapidement à des chiffres sub-normaux sous cortisone.

Des radiographies de l'index droit (10 Janvier 1955 et 8 Février) montrent une vaste zone lacunaire de décalcification occupant les deux tiers inférieurs de la deuxième phalange, avec érosion de la face palmaire de la corticale.

Le malade sort le 13 Février, sans que l'on ait pensé à établir une relation entre son histoire abdominale douloureuse, dont nous n'avions pas été les témoins, et le contexte que nous constatons, fait de fièvre, de signes cutanés, d'une polynévrite et d'une manifestation ostéo-articulaire. Les traitements mis en oeuvre traduisent les errements du diagnostic : maladie de Bouillaud atypique, bacillose, collagénose.

Le malade est hospitalisé de nouveau du 3 au 18 Mars 1955, mais en chirurgie, pour une crise abdominale douloureuse et fébrile : la température oscille quelques jours entre 37°2 et 37°8, la V.S. est à 15/36/92. Le bulbe se laisse mal distendre à la radio, sinon le transit gastro-duodéal est normal. Cette crise violente¹/₄ est rapidement calmée par un traitement combiné d'atropine, novocaïne et chlorpromazine.

De Mai à Juin, apparaissent deux crises modérées épigastriques, avec une gonalgie droite; à partir du 13 Novembre, apparaissent de violentes douleurs épigastriques permanentes, exagérées par la flexion antérieure du tronc, avec des accès paroxystiques accompagnés d'irradiations dans l'hypocondre gauche, diarrhée aqueuse ou glaireuse, ou selles pâteuses et vomissements.

Ce n'est donc qu'en Novembre 1955, soit treize mois après son hospitalisation, que sera établi le diagnostic de pancréatite chronique, avec épisodes aigus, à la suite de cette succession de crises douloureuses épigastriques typiques.

Le malade est réhospitalisé le 21 Novembre : on note une sensibilité épigastrique et une masse perceptible dans l'hypocondre gauche, la rate et le foie sont normaux, cliniquement. Il n'existe pas d'ascite.

La vitesse de sédimentation est de 10/30/63; l'amylasémie, à 425 U.S.

L'hyperglycémie est normale.

Les protides totaux sanguins sont à 60,5 g/l.

La radiographie du transit oesophago-gastro duodéal montre des anomalies non décelées lors des précédents examens : on objective une petite courbure verticale refoulée, comprimée vers la gauche et horizontalement fixée, et on note la présence de microcalcifications dans la zone s'inscrivant entre le rachis et la petite courbure gastrique.

Le 6 Décembre 1955, le malade est opéré par le Docteur MARQUAND :
vésicule saine; deux taches de cytotéatonecrose au niveau du petit épiploon,
correspondant histologiquement aux aspects suivants :

- 1/ une nécrobiose entourée de lipophages; il s'agit d'une zone de cytotéatonecrose avec des cellules inflammatoires et une zone d'allure fibrinoïde;
- 2/ le fragment examiné de la 2^e tache montre des éléments inflammatoires et une plage fibrinoïde.

- Au niveau du foie existe une stéatose discrète : présence de cellules inflammatoires polymorphes dans le parenchyme, surtout au niveau des espaces de Kiernan et à la limite de la capsule de Glisson, de plus, on note quelques plages d'aspect fibrinoïde ;

- le pancréas est très augmenté de volume (pancréatite totale). Il n'y a pas d'ulcus à la face postérieure de l'estomac (vérifié par gastrotomie); on pratique une duodénotomie et un cathétérisme du Wirsung. L'injection d'un produit de contraste par le cathéter facilement introduit dans le canal de Wirsung sur une longueur de 50 cm. montre sa pénétration dans une cavité kystique de la tête. On pratique une cholédocotomie et on installe un drain de Kehr.

Les suites opératoires sont satisfaisantes :

- Le malade n'est revu qu'au mois de Juillet 1965 pour un oedème du membre inférieur gauche, d'allure trophique que l'on rapporte à l'antécédent de la phlébite.

Depuis 1955, plus de crises douloureuses; le malade accuse cependant une diarrhée chronique qui s'accompagne de dénutrition et d'insuffisance endocrinienne.

- La 4^e hospitalisation a lieu du 22 Octobre 1968 au 16 Novembre 1968.

Le malade vient pour : dénutrition,
arthralgies,
baisse de l'état général,
diarrhée liquide, intermittente et grasseuse.

A l'examen, on se trouve en présence d'un sujet pâle et maigre. Les radiographies du squelette ne montrent rien de particulier, hormis une vertèbre dorsale tassée.

En particulier, les phalanges de l'index droit sont parfaitement normales.

La biligraphie, comme le transit oesophago-gastro-duodénal, montrent des calcifications pancréatiques bien nettes, d'une taille variant de celle d'une tête d'épingle à celle d'une noisette, refoulant la petite courbure; l'estomac est atone, et s'évacue lentement.

Il ne se produit aucune opacification des voies biliaires, à part celle des canaux hépatiques.

Parmi les autres examens para-cliniques et biologiques, notons un taux de protéides totaux à 45g./l avec 23g./l d'albumine, 2g./l d'alpha-1 globulines, 4g./l d'alpha-2 globulines, 6g./l de bêta globulines et 10g./l de gamma globulines.

L'examen fonctionnel digestif extériorise une insuffisance digestive avec stéatorrhée et créatorrhée.

L'activité lipasique du sérum est à 0,30 U (Nle : 1,5 U).

La N.F.S. montre une légère anémie, une leucocytose à 8 300 G.B. avec une inversion de la formule, 2% d'éosinophiles, et la présence d'hématies ponctuées, anisocytes, et de réticulocytes ainsi que d'érythrocytes (1%).

Le complexe prothrombique est de 41%;

Le fer sérique est à 60 gamma;

lipides sériques : 1,2 g/l.;

cholestérol total : 0,60g/l.;

glycémie : 0,90g/l.;

les épreuves explorant la fonction hépatique sont normales, mise à part une rétention de la B.S.P. : 65% et 42%;

phosphorémie : 37mg/l.;

calcémie : 95 mg/l.;

dans les urines (2 050 ml/24h) : calcium : 38 mg/l, soit 78 mg/24h;

par ailleurs, baisse des céto et 17 OH.

Au total, le malade présente des troubles nutritionnels importants avec leur habituel retentissement (oedèmes, insuffisance endocrinienne, etc...).

Le 21 Juillet 1969 le malade est nospitalisé pour la 5è fois dans un état analogue.

L'examen clinique n'apporte aucun élément nouveau. Les examens biologiques sont sensiblement comparables aux précédents :

amylasémie : 100 U.S.

lipémie : 4g/l.

éosinophiles : 2% avec 54% de P.N. et 1 % d'éosinophiles.

Au cours de cette hospitalisation survient un épisode régressif de collapsus au cours duquel l'électrocardiogramme montre un décalage de ST en D2,D3 et VF. : infarctus ?

Le malade sort le 21 Août 1969 muni d'un traitement symptomatique.

En conclusion :

On se trouve en présence d'un malade souffrant d'une pancréatite chronique marquée par des épisodes aigus et évoluant depuis 1954 c'est-à-dire depuis quinze ans. La maladie a été marquée par évolution, durant plus de six mois, d'un syndrome fébrile associant des manifestations ostéo-articulaires, des nodules dermo-hypodermiques évoluant vers la rétrocession complète, des épanchements péritonéaux et pleural droit finissant par se tarir; la vitesse de sédimentation était pendant ce syndrome toxémique très élevée, de plus, on a assisté à l'apparition d'une phlébite du membre inférieur gauche, qui récidivera en 1965.

Fait remarquable, la pancréatite existait cliniquement bien avant sa traduction radiologique nette, qui n'est apparue qu'en Novembre 1955, alors que la première crise douloureuse remonte à Avril 1954.

A la suite de l'opération et du drainage du kyste pancréatique, l'état du malade s'est nettement amélioré, il n'a jamais plus présenté de syndromes abdominaux douloureux, ni de manifestations cutanées, articulaires ou osseuses, ni d'épanchement séreux. Par contre, à partir de 1965, on constate un état de dénutrition sévère et difficilement améliorable.

A noter encore cette possibilité d'insuffisance coronarionne aiguë en 1969, peut-être elle aussi un des éléments vasculaires (et ici cardiaque) rencontrés assez souvent au cours des pancréatites.

Ce malade réunit donc les éléments les plus souvent rencontrés, comme complications de pancréatites : manifestations ostéo-articulaires, cutanées et vasculaires fébriles, mais sans éosinophilie importante, épanchements liquidieux articulaires, péritonéaux et épanchement pleural droit (le kyste pancréatique est plutôt situé à droite : nous verrons plus tard que pour la plupart des auteurs, la liaison entre ces deux faits est importante), oedèmes des membres inférieurs, mais sans aucun signe neurologique.

Il présente une insuffisance endocrinienne, vraisemblablement en rapport avec son état de dénutrition.

Actuellement, sa pancréatite ne semble plus avoir de retentissements humoraux, mais surtout digestifs : les enzymes pancréatiques sanguins sont en effet à des taux normaux.

Ce malade reste à suivre.

Observation IV - Madame S... Dolorès, âgée de 64 ans, sans profession, entre pour la première fois dans le Service du Professeur MORIN le 28 Avril 1964 pour une bronchopneumopathie fébrile d'étiologie inconnue, évoluant depuis Mars-Avril 1963.

Antécédents personnels :

Née en Algérie en 1900, elle y a vécu jusqu'en 1962 : pas de parasitose connue; elle aurait eu à 23 ans une pleurésie d'origine inconnue, qui n'aurait laissé aucune séquelle fonctionnelle; la malade a 4 enfants bien portants et n'a jamais présenté de pathologie génitale.

Histoire de la maladie :

Après son arrivée en Métropole, en 1962, s'installe un état dépressif, avec céphalées et douleurs rachidiennes dorsales. A partir de Mars-Avril 1963, il apparaît une toux quinteuse, douloureuse, accompagnée d'une fièvre irrégulière oscillant entre 38° et 40°, et d'une douleur pharyngée provoquée par la déglutition. Au cours de l'année 1963, trois hospitalisations ont lieu à l'Hôpital Tenon (Service du Professeur RICHEL), sans que les examens complémentaires qui y sont pratiqués permettent un diagnostic précis; dans l'intervalle des hospitalisations, est poursuivi un traitement antibiotique, avec l'adjonction en décembre 1963 de gamma-globulines; pendant les hospitalisations, comme dans l'intervalle de celles-ci, une fièvre persiste, continue, avec frissons, mais sans sueurs, en général aux alentours de 38°, avec des clochers irréguliers à 40°, une ou deux fois par semaine; ces clochers surviennent souvent vers 15 heures, précédés de frissons, sans hypersudation et durent de 6 à 7 heures.

La toux se présente en accès de 2-3 heures, ramenant une expectoration blanchâtre, mousseuse et abondante.

En dehors de ces accès, la gêne fonctionnelle est minime : l'état général est dans l'ensemble touché; l'appétit est conservé, le poids ne présente pas de variations importantes, mais il existe une asthénie vespérale; il n'existe enfin aucun trouble fonctionnel au niveau des appareils cardio-vasculaires, digestif et urinaire.

D'après l'entourage, il existe un état dépressif net, qui apparaît assez justifié par les circonstances du rapatriement de 1962 et la chronicité des troubles apparus depuis 1963.

Evolution :

Le 28 Avril 1964, Mme S... Dolorès est hospitalisée au Centre médico-chirurgical Foch (Service de Monsieur le Professeur MORIN) où elle restera un mois; elle présente toujours le même tableau de bronchopneumopathie fébrile; la température est à 37° le matin oscille entre 38° et 39° le soir, avec à plusieurs reprises, des clochers à 40°; la toux est quinteuse, avec accès pouvant durer 3 heures, et ramène une expectoration blanche et mousseuse; la voix est bitonale.

Par ailleurs, il n'existe pas d'amaigrissement global mais le poids est irrégulier; il persiste une asthénie modérée; l'appétit est conservé; les fonctions digestives et urinaires apparaissent normales.

A l'examen, on entend quelques râles bronchiques humides, mais sans foyer localisé, il n'existe pas de matité thoracique. Le coeur est régulier, mais les bruits sont assourdis; la tension artérielle est à 11/7.

L'abdomen est souple ; on ne trouve ni hépato, ni splénomégalie. Le reste de l'examen clinique est normal.

On pratique divers examens :

L'étude radiologique pulmonaire, complétée par des tomographies montrent le 29 Avril 1964 une opacité hilare droite, se prolongeant vers le bas par une traînée opaque paracardiaque droite; il existe également une diminution nette de la transparence du cul-de-sac pleural gauche.

Une première bronchoscopie est pratiquée le 5 Mai 1964 : l'exploration gauche ne révèle rien d'anormal, mais à droite, il existe une lésion bourgeonnante de la bronche lobaire moyenne; la biopsie effectuée ne montre qu'un aspect de muqueuse inflammatoire sans signes histologiques de malignité et la présence de mucus abondant.

On institue, après divers prélèvements sanguins et de l'expectoration, une antibiothérapie quotidienne comprenant 2 g de Tétracycline, bientôt relayés par la Pénicilline (4 millions d'unités en intramusculaire) associée à l'Isoniazide et au Chloramphénicol, ainsi qu'à une corticothérapie et un traitement symptomatique.

Les clichés pulmonaires des 11 et 25 Mai montrent la persistance des images anormales.

Par ailleurs, la vitesse de sédimentation est à 46/76; l'hémogramme du 25 Avril montre une légère leucocytose avec 6% d'éosinophiles; cette leucocytose persistera, avec une polynucléose variant entre 82% et 64%, et une éosinophilie entre 6% et 0%, on trouvera aussi 4% de métamyélocytes; la glycémie et l'urine sont normales à l'entrée, mais le 16 et le 23 Mai, du glucose apparaîtra dans l'urine, bien que la glycémie soit normale.

L'électrophorèse du 30 Avril montre un taux de protides totaux à 72,5g/l., une baisse du taux d'albumine (37g/l) et une légère augmentation des gamma-globulines (14,5g/l).

La recherche des bacilles de Koch dans les crachats s'avèrera toujours négative, tant à l'examen direct qu'à la culture sur milieu de Löwenstein; le B.W. est négatif; il n'y a pas de parasites dans les selles.

Le 28 Mai, un examen O.R.L. infirme l'hypothèse d'une atteinte récurrentielle organique (hypothèse suggérée par l'existence de cette voix plus ou moins bitonale) et montre une rhinite atrophique de type banal, ne justifiant pas une biopsie; les sinus de la face sont radiologiquement opaques.

La température persiste, oscillant entre 36°4 et 37°8, mais les clochers thermiques disparaissent; on assiste à une régression partielle des images radiologiques pulmonaires. La malade quitte le service le 29 Mai 1964 munie d'un

traitement ambulatoire combinant antibiothérapie et corticothérapie (à doses décroissantes).

Suite de l'évolution après sa sortie du service (entre Mai et Octobre 1964) :

En Juillet 1964, au terme de ce traitement ambulatoire, la température a disparu, la toux s'est atténuée, mais il apparaît des ecchymoses spontanées fréquentes; l'hémogramme est sensiblement normal, mise à part une légère thrombopénie (307.000 éléments); la vitesse de sédimentation est à 24/50.

Le traitement est alors poursuivi par la prise de tétracycline associée aux corticoïdes.

Au début du mois de Septembre, réapparaissent des poussées fébriles atteignant 39° le soir, accompagnées de toux, d'asthénie et de pâleur; le traitement est alors modifié, pour associer T.A.O. et corticothérapie; néanmoins, les symptômes persistent, avec une fièvre à 39° le matin et à 40° le soir, une toux ramenant la même expectoration déjà examinée.

La malade accuse une asthénie générale, des palpitations, des malaises et il existe même des petites crises de tétanie survenant tous les jours; il n'y a pas d'amaigrissement, ni d'anorexie.

La malade est réhospitalisée le 29 Octobre 1964.

A l'examen clinique, l'auscultation pulmonaire montre une diminution du murmure vésiculaire au niveau du champ droit, surtout à la base.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

L'abdomen reste souple, sans hépato ni splénomégalie.

Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, il existe peut-être une légère diminution de la réponse rotulienne droite.

On évoque le diagnostic de la maladie de Wegener (à cause de l'opacité des sinus et de la rhinite atrophique).

La radio thoracique du 29 Octobre ne montre aucun changement par rapport au dernier cliché de Mai, mais celle du 2 Novembre révèle, à côté d'une image droite nettement diminuée de volume, l'existence d'une opacité médiane gauche assez floue.

D'autres examens sont demandés systématiquement :

1.- à la recherche d'une collagénose :

- l'exploration des fonctions rénales et une urographie intraveineuse se révèlent normales; on ne trouve pas de cellules de Hargraves, ni d'anticorps anti D.N.A.;
- une biopsie musculaire ne montre aucune anomalie;

2.- à la recherche d'une infection spécifique ou d'une parasitose :

- le séro-diagnostic de Wright est négatif;
- la recherche d'hématozoaires est négative;
- le test de séro-agglutination à la recherche des rickettsies et des pararickettsies est négatif;
- les hémocultures répétées restent négatives également;

3.- à la recherche d'un foyer infectieux latent :

- un nouvel examen O.R.L. ne montre pas de foyers infectieux, de même l'examen stomatologique ne montre aucune anomalie;
- les explorations fonctionnelles urinaires restent également normales; les urines ne s'infecteront qu'à la fin de l'évolution;
- les explorations habituelles du foie sont normales, mais le cholestérol total est à 3,2g/l, tandis que sa fraction estérifiée est à 2,4g/l; les clichés de la vésicule et des voies biliaires sont normaux.

Le poumon restant donc le grand suspect, une nouvelle bronchoscopie est pratiquée le 12 Novembre, et l'exploration bilatérale révèle :

une trachée normale

une bronche souche droite normale

un éperon lobaire moyen cassé au milieu, probablement à la suite du prélèvement biopsique effectué six mois plus tôt;

la muqueuse bronchique du côté droit présente un aspect inflammatoire diffus, sans aspect spécifique de néoplasme;

à gauche, on remarque le même aspect inflammatoire, sans lésions bronchiques visibles;

les examens cyto-bactériologiques répétés des produits de l'expectoration ne montrent jamais de bacilles de Koch, ni d'éléments néoplasiques ou simplement suspects, mais seulement des entérocoques et paracolons aérobacter, l'intradermo-réaction tuberculinique reste négative à 50 Unités.

Une exploration fonctionnelle pulmonaire pratiquée le 1er Décembre 1964, conclut qu'il n'existe pas d'insuffisance ventilatoire caractérisée, ni de signes évidents de perturbation de la diffusion alvéolo-capillaire, ni d'anomalies de l'élasticité pulmonaire; on ne peut donc envisager le diagnostic de fibrose interstitielle diffuse intra-radiologique.

Parallèlement, on poursuit un traitement antibiotique composé de Pénicilline, Terramycine, Chloramphénicol et associé à corticothérapie; à la fin du mois de Décembre, seuls seront utilisés un corticoïde et des calmants.

L'auscultation reste pauvre; l'état général demeure assez satisfaisant, malgré la température irrégulière avec ses clochers à 39°5, la gêne fonctionnelle pendant les accès de toux et l'abondance de l'expectoration (3 crachoirs/24 heures). L'hémogramme montre essentiellement une polynucléose à 73%, sans éosinophilie.

Un cliché pulmonaire et des tomographies effectués le 19 Décembre montrent une nouvelle diminution de l'image du champ droit, mais une extension nette de l'image gauche.

Le 22 Décembre 1964 survient une crise dyspnéique intense avec une montée thermique à 39°5, accompagnée d'une douleur thoracique gauche d'apparition brutale et d'une sensation d'oppression et d'étouffement, les images pulmonaires radiologiques aussitôt effectuées confirment une nouvelle "progression" de l'image gauche, qui se fait plus dense et continue de s'étendre.

A cette époque, la fibrinémie est à 5g/l.; d'autre part, la sérotonine urinaire, ou plus exactement l'acide 5-Hydroxy-Indole Acétique, dosé selon la méthode d'UDENFRIED S.CLARK et E. TITUS, est à 9,9mg/24h, pour un volume urinaire de 1000 cc/24h (taux normal $\leq$ 15mg/24h).

Le 29 Décembre, une exploration radiologique pulmonaire montre une atélectasie partielle du lobe moyen droit et une sténose de la bronche moyenne droite, ainsi que la persistance de l'image gauche.

Le 5 Janvier 1965, une troisième bronchoscopie est pratiquée, qui objective une sténose inflammatoire partielle de la bronche lobaire moyenne droite réduisant son calibre des deux tiers, sans bourgeon véritable; on peut encore observer la cicatrice de la biopsie sur l'éperon; toutes les autres bronches examinées présentent par contre un aspect normal. Une biopsie bronchique prélevée sur la bronche lobaire moyenne droite montre un épithélium métaplasique, contenant de volumineuses cellules évoluant parfois isolément vers la parakératose; le tissu conjonctif sous-jacent est très inflammatoire; on note une petite plage cartilagineuse.

Les examens renouvelés de l'expectoration montrent toujours des cocci Gram+ et des bacilles Gram-, mais jamais on ne trouvera de bacilles de Koch.

Le 18 Janvier réapparaît une douleur thoracique de la base pulmonaire gauche accompagnée d'une toux exagérée par l'inspiration profonde; il n'existe pas de signe de phlébite évident; la radio pulmonaire montre une extension encore plus importante de l'opacité gauche associée à la diminution de la transparence du cul-de-sac gauche, déjà observée le 29 Avril 1964.

Parallèlement, malgré les recherches négatives de bacilles de Koch, on pratique un test thérapeutique à l'Isoniazide, associé à la streptomycine en intra-musculaire (1g/j) du 9 Janvier au 1er Février 1965, sans résultats; on reprend alors une antibiothérapie encore plus énergique comprenant 20 millions de pénicilline associée à 2g d'hémisuccinate sodique de chloramphénicol par jour jusqu'au 20 Février (en outre, on institue à partir du 4 Février, pendant quelques jours, un traitement anticoagulant pour traiter une phlébite possible du membre inférieur droit, responsable d'infarctus pulmonaires).

A partir de Février, l'état de la malade devient franchement mauvais; la température oscille continuellement entre 40° et 37°5 jusqu'à la fin de l'évolution.

Le complexe prothrombique, qui était encore à 100% le 7 Décembre 1964, passe à 70% le 3 Février (sans thérapeutique anticoagulante); le temps de Howell en tubes siliconés est de 6 minutes; les temps de coagulation et de saignement sont normaux; on assiste parallèlement à une baisse de toutes les lignées san-

guines, mais avec une moelle osseuse régénérative; la vitesse de sédimentation reste peu accélérée : 25/59 en Novembre 1965, 21/46 en Décembre, et 15/39 en Février.

Le 2 Février 1965, apparaissent des oedèmes des membres inférieurs avec une prédominance à droite. Il existe une tendance ecchymotique aux points de piqûres.

Le 6 Février 1965, l'expectoration devient hémoptoïque, et, dans les jours qui suivent, le syndrome purpurique s'aggrave, de larges taches ecchymotiques couvrent les avant-bras; le taux de thrombocytes baisse régulièrement jusqu'à 100.000 éléments; l'anémie s'aggrave; la malade est asthénique, l'amaigrissement est très important, l'état général s'effondre et la malade meurt le 21 Février 1965.

Résultats de l'autopsie :

- Examen pulmonaire :

- Il existe un épanchement pleural discret, bilatéral et non hémorragique.

- Le lobe moyen droit est très petit, rétracté, la bronche lobaire moyenne est rétrécie; à l'histologie, l'épithélium de cette bronche présente une métaplasie malpighienne et une dilatation des vaisseaux dans la zone sous-épithéliale il existe une alvéolite hémorragique et catarrhale, et les alvéoles sont parfois occupées par un fin réseau de fibrine;

- le poumon gauche présente au niveau de la lingula une cavité optiquement vide de 2-3 cm, qui n'est pas tapissée par un épithélium et au voisinage de laquelle on trouve un peu d'épithélium malpighien et des alvéoles très tassées, offrant parfois une différenciation cubique de leur revêtement alvéolaire;

- sur d'autres fragments du parenchyme pulmonaire gauche, on constate l'existence de plusieurs foyers de nécrose ischémique avec infarctissement;

- macroscopiquement, au niveau du lobe de Nelson gauche, existent plusieurs petits nodules blanchâtres, à la microscopie, on constate une alvéolite oedémateuse, avec de petits foyers de suppuration occupés par un magma hématophile et des micro-abcès centrés sur des cocci; ces abcès correspondent sans doute aux nodules blanchâtres macroscopiques.

Donc, toutes ces lésions parenchymateuses, mise à part la cavité dont la nature ne peut-être précisée de façon formelle, correspondent d'une part à des lésions d'infarctissement, d'autre part, à des phénomènes d'alvéolite oedémateuse, hémorragique, macrophagique ou à leucocytes; la topographie de ces phénomènes et l'altération de la muqueuse bronchique vue en certains endroits, permettent de rapprocher ces lésions de celles de bronchopneumonie .

Examen du tube digestif :

- Le pancréas offre une surface plus ou moins lardacée, et quelques foyers jaunâtres; histologiquement, il existe des altérations du parenchyme et des

foyers typiques de cytotéatonecrose avec ses savons calcaires dans les cloisons interalvéolaires; il s'agit donc d'une pancréatite chronique totale;

- le foie est le siège d'une dégénérescence adipeuse; il existe une sclérose et une infiltration discrète des espaces portes;

- l'estomac montre des dilatations vasculaires au voisinage de la mucosae;

- le duodénum présente quelques vaisseaux à large lumière à la partie profonde de l'épithélium; il n'existe pas d'ulcère, pas d'infiltration inflammatoire;

- l'intestin grêle offre aussi des dilatations vasculaires de la sous-muqueuse.;

- le côlon présente une muqueuse autolysée.

Par ailleurs, il n'existe pas de liquide dans l'abdomen.

Quant au reste :

- l'utérus est fibreux, l'endomètre atrophique;

- les ovaires présentent des kystes;

- la rate est normale;

- les deux reins présentent quelques glomérules scléreux, l'épithélium de certains tubes est autolysé;

- la thyroïde montre une augmentation du tissu conjonctif scléreux;

- le myocarde est normal;

- l'aorte est normale, sauf par endroits, où l'endothélium n'est pas conservé; le reste de la paroi est normal;

- un morceau de psoas est examiné et ne montre rien d'anormal;

- le cerveau est très petit, le liquide céphalo-rachidien est macroscopiquement normal.

EN RESUME :

Il s'agit d'une femme de 64 ans, sans autre antécédent qu'une pleurésie à l'âge de 23 ans d'origine inconnue et qui présente une bronchopneumopathie fébrile évoluant pendant 2 ans, associée à des crises de tétanie et à un syndrome purpurique, résistant à tous les traitements antibiotiques et corticothérapiques, et se terminant par la mort sans que l'on n'ait jamais pu trouver de son vivant une cause spécifique infectieuse, inflammatoire ou tumorale.

Ce n'est qu'à l'autopsie que l'on découvrira une pancréatite chronique, restée muette cliniquement, sans manifestations cutanées ou articulaires ou osseuses associées.

Tableau clinique de la toxémie pancréatique dans les 4 observations
(Sauf température et signes digestifs)

	Obs. I F... M. 58 ans Enolisme connu, évolution en 10 ans, mort en mars 1965	Obs. II B... A 51 ans Pas d'antécédents pas d'enolisme avoué, évolution en 4 mois et mort en avril 1966	Obs. III G... O 34 ans Antécédents infec- tieux, pas d'enolis- me connu, 15 ans d'évolution, vit en- core, très amaigri	Obs. IV; S... D 64 ans Un antécédent pleural d'origine inconnue; évolution en 2 ans. mort en février 1965
Nodules sous cutanés	nodules rouges, doul., non enchâssés dans le derme, n'évoluant pas vers l'ulcération, situés aux M.S. et M.I. près genoux et coudes	nodules rouges, durs, doul., disparaissant seuls ou se fistulant, situés sur les membres, le dos, parfois confluents.	nodules pied gauche pied droit, cou (?) bras droit, n'évoluant pas vers la fistulation	
Manifestation ostéoarticulaires	Doul. articul., épanchements des gdes et petites articulations des memb., ostéolyse non homogène du tibia et péroné droit.		Arthrite interphalangienne droite. Lacune osseuse de décalcification à l'index droit; une vertèbre dorsale tassée.	
Epanchement pleural	Bilatéral à prédominance gauche	Bilatéral à prédominance gauche, séreux, stérile	Epanchement droit peu abondant	Bilatéral, discret, non hémorragique
Epanchement ascitique	Abondant, ne sera hématique qu'à l'autopsie	Stérile, abondant s'infecte et devient hématique à la fin	Abondant, citrin	
Oedèmes M.I.	Prédominance droite	++ blancs, mous	n'existe pas pendant 14 ans, apparition discrète à partir de 1968	+
Atteinte nerveuse	Paralysie du SPE droit, atteinte du nerf optique probable.			Etat dépressif; réfl. rotulien droit ➡
Atteinte vasculaire, troubles coagulation	Induration veine saph. int. droite, veines thrombosées aux MI, moelena terminal	Hématémèse terminale	2 phlébites du MIG Atteinte coronarienne possible en 1969	Phlébite jambe dte ? Embolie pulmonaire gauche ? Purpura surtout en fin d'évol. et hémoptysie terminale.
Atteinte musculaire	Fonte musculaire	Fonte musculaire	Fonte musculaire	Fonte musculaire terminale.
Autres atteintes viscérales ou cliniques	foie ➡ de 2 TD subictère conjonctival		Insuffisance endocrinienne discrète depuis 1965	Ptes crises de tétanie, bronchopneumopathie fébrile évoluant pendant 2 a.
Traitement	Zymofren et Iniprol Antibiotiques, perfusions, Tt symptom.	Anti-enzymes, perfusions et traitement symptomati.	Zymofren et Iniprol Tt symptom. et régime hyperprotidique + extr. pancréatiques	pas d'anti-enzymes antibiothérapie massive et variée Tt symptomatique

ANATOMO-PATHOLOGIE (Aspects macro et microscopiques)

des 4 Observations.

	Obs. I, F... M 58 ans	Obs. II B.... A 51 ans	Obs. III, G... D 35 ans	Obs. IV, S... D 64 ans
Nodosités dermo-épi-dermiques	Nécrose intra dermique aseptique	Cytostéatonécrose typique avec début de calcifications	Non examinées, cytotéatonécroses certaines d'après le contexte et l'évolution.	Pas de manifestations cutanées
Liquides articulaires	Restent toujours stériles malgré aspect puriforme. vert, gris ou brun Nécrose.	Pas de liquide	Non examinés, très peu abondants	Pas de manifestations articulaires
Pancréas	Kyste post.tête; pancréas rempli de calculs bruns; sclérose : pancréatite chronique; Wirsung obturé sans évidence. Tissu adipeux péri-pancréatique atteint de cytotéatonécrose.	Sclérose, plusieurs formations kystiques dont la plus grosse a 8 cm de long, taches de cytotéatonécrose; pancréatite chronique	Pancréatite totale calcifiante, cavité kystique droite	Pancréatite chronique zones de cytotéatonécrose intra et périglandulaire
Foie	Nécrose, dégénérescence adipeuse et dilatation des sinus.	Taches ocres, plaques de nécrose souvent confluentes.	Stéatose discrète	Dégénérescence adipeuse; sclérose et inflammation des espaces portes.
Poumons	Nodule d'aspect cicatriciel dans LIG (7 cm de diamètre); La microscopie montre une alvéolite oedémateuse et catarrhale bilatérale	Alvéolite catarrhale et macrophagique	R.A.S.	A droite : alvéolite; lobe moyen rétracté; à gauche : alvéolite oedémateuse et hémorragique plus une cavité vide et plusieurs nodules blanchâtres, plusieurs microabcès correspondant à des cocci +, nécrose parenchymateuse; au total : lésions de broncho-pneumonie d'infarctissement.
Vaisseaux	Ayhérôme aorte abdominale	Thrombus blanc de la carotide gauche	R.A.S.	Disparition de l'endothélium de l'aorte
Autres éléments pathologiq.	cytotéatonécrose mésentère (avec parfois dépôts calcaires) et colon D; 1 fragment osseux montre nécrose particulière de la moelle, en plaques	cytotéatonécrose mésentère, colon droit rétracté et en partie nécrosé; estomac : plein de sang; muqueuses inflammatoires, anses grêles et coliques congestionnées.	cytotéatonécrose du petit épiploon	colon : muqueuse autolysée, dilatations vasculaires dans la paroi du grêle et de l'estomac

Syndrome humoral et biologique dans les 4 observations

(A part la leucocytose à PN et $\nearrow$ V.S)

	Obs. I, F... M 58 ans	Obs. II B... A 51 ans	Obs. III, G... O 34 ans	Obs. IV, S... D 64 ans
Eosinophilie	1 %	1 %	1 - 2 %	6 - 1 %
Protides totaux	75, puis 65 g/l	54 g/l	72 à 47 g/l	61 à 59 g/l
Sérum albumine	50 %	40 %	32 à 50 %	30 %
α_2 globuline	13 %	25 %	19 à 10 %	15 %
Amylase du sérum	1800 à 64 U.S	600 à 440 U.S.	425 à 100 U.S.	Non recherchée
Amylase de l'urine	2564 à 64 U.W.	256 à 1024 U.W.	1969 : 512 U.W.	Non recherchée
Activité lipasique ds (tech. de Cherry/ Crandall ou de Lö- wenhardt, modifiée par Johnson/Bockus, i.e. à peu près les mêmes techniques, où Nle = 1,5 U) :	sérum : 0,75 et 0,80 U. Liquide kystique pancréas : 2,1 U. Liq. articul. : 2 U.	sérum : 2,20 U. puis ascite 24 à 2 U. Liq. pleural : 9 à 1,5 U	sérum : 0,30 U. (recherchée en 1965) en nov. 1968 : 0,30 U.	Non recherchée
Activité protéolytique dans (technique d'An- dersen et Earley)	Sérum : nulle; liq. kystique pancréas: nulle; liq. articul : moyenne.	Non recherchée	Non recherchée	Non recherchée
Activité amylolyti- que	Liq. kystique : 500 U.S. Liq. articul : 1900 U. S. puis : 770 U.S.	Liq. d'ascite : 1100 à 600 U.S. Liq. pleural : 855 à 830 U.S.	Non recherchée	Non recherchée
Taux de Prothrom- bine	62 à 18 % T. de Howell en tubes siliconés: 13 min.	T.P. = 50 % avec T. de Howell en tubes siliconés normal, puis T.P. $\nearrow$ 47 %	47 à 41 %	100 %; puis 70 % T. de Howell en tubes siliconés: 6 min.
Cholestérol	T = 0,65 g/l E = 0,40 g/l	Non recherché	T = 0,80 g/L	T = 3,2 g/l E = 2,4 g/l
Lipémie	2 à 2,50 g/l (après traitement aux anti-enzymes)	3,6 g/l (après traitement aux anti-enzymes)	1,2 g/l; 4 g/l (en dehors des poussées aiguës et après trait.)	Non recherchée
Examens particul.	Liq. articul : (plusieurs fois dosé) = 20 g/l (La Nle serait de 5 - 10 g/l). Electrophorèse des gluco-protéines sériques $\nearrow$ des α_1 et α_2 , $\nearrow$ des β et γ Electrophorèse lipo- protéines du sérum : $\nearrow$ des α lipo-protéines $\nearrow$ des β lipopro- téines	Liq. d'ascite : cel. mésothéliales à cytoplasme va- cuolaire et cel. d'aspect "en bague à chaton", un pig- ment mal identifié, ayant les caractè- res de la bilirubine (23 mg/l) Liq. pleural : très nomb. cellules mésothéliales vacuo- laires et cell. d'as- pect en "bague à chaton".	Dès 1965, insuf- fisance endocr., les dosages effec- tués en 1968-69 montrent une $\nearrow$ des 17 céto et 17 OH 1968 : calcémie 83 à 95 mg/l Calciurie : 38 mg/l (soit 78 mg/24 h) Phosphorémie : 65 à 37 mg/l. Fer sérique : 60 à 75 gamma/100 ml	

La période terminale de l'évolution a été marquée par l'apparition :

- d'un épanchement pleural terminal,
- d'un syndrome hémorragique auquel concourraient un abaissement modéré du taux de prothrombine et une thrombopénie,
- et peut-être de manifestations thrombo-emboliques.

De plus, l'autopsie révélera une dégénérescence adipeuse du foie avec sclérose et infiltration inflammatoire des espaces portes et une disparition de l'endothélium de l'aorte et de la muqueuse du côlon.

Les poudons qui furent l'objet de tant d'examens pendant la maladie nous révèlent à l'autopsie des lésions dont le type et la topographie les rapprochent de celles des bronchopneumonies, ainsi qu'un épanchement pleural bilatéral, peu abondant et non hémorragique.

Comment interpréter cette pneumopathie fébrile, qui évolue de pair avec une pancréatite chronique cliniquement muette, des troubles vasculaires et de la coagulation, des accès de tétanie et une hypercholestérolémie modérée ?

Nous verrons par la suite que les observations d'atteintes pulmonaires variées associées à des lésions du pancréas ne manquent pas dans la littérature, sans que le mécanisme physio-pathologique en soit encore totalement élucidé.

B - OBSERVATIONS RESUMEES DE LA LITTERATURE ET TABLEAUX RECAPITULATIFS

1.- Cas où les lésions pancréatiques sont certaines :

Nous nous proposons maintenant de résumer succinctement une quarantaine d'observations choisies dans la littérature où une atteinte du pancréas est associée à d'autres lésions.

CAS de BERNER - 1908

BERNER estime que la cytotéatonecrose située au niveau des tissus péri-pancréatiques et au niveau du thorax est connue, mais les cas de cytotéatonecrose sous-cutanée lui paraissent plus rarement décrits.

Observation résumée:

Homme d'âge non précisé, hospitalisé un mois jusqu'à sa mort en automne 1906.

Antécédents personnels :

2 fractures traumatiques, une, de la jambe droite, ayant laissé un oedème se reproduisant toujours à la marche, et l'autre, de la hanche droite.

Histoire de la maladie :

A la suite de douleurs et malaises abdominaux, survenus en 1906, le malade devient très anorexique et cachectique; puis apparaissent des nodules sous-cutanés douloureux, aux jambes, aux mains, fermes, de tailles différentes, d'apparition non simultanée, évoluant vers la fistulation laissant s'écouler un liquide jaunâtre, à petits grains jaunes, contenant des débris cellulaires; certains nodules disparaissent.

Le malade est fébrile (38°);

il existe des oedèmes bilatéraux des membres inférieurs;

le foie est légèrement augmenté de volume;

le malade présente des douleurs épigastriques;

et des atteintes articulaires au niveau des métacarpo-phalangiennes, des poignets et des coudes : ces articulations sont gonflées, rouges, chaudes et douloureuses.

On ne retrouve ni germe, ni actinomycose; le traitement à l'iode est tenté;

Le décès survient dans le coma, après une période d'un mois.

Compte-rendu succinct de l'autopsie :

Les nodules cutanés contiennent un liquide jaune et épais; il s'agit d'une cytostéatonécrose stérile du derme et de l'hypoderme, associée à une inflammation des vaisseaux contigus et à de petites hémorragies de voisinage. (On peut suivre sur différentes coupes tous les stades de l'atteinte des lipophages, et la présence d'écailles de carbonate d'acides gras).

Le pancréas est le siège d'un volumineux épithélioma adhérent aux organes du voisinage et contenant un petit kyste, de plus la tumeur montre macroscopiquement de multiples amas de cytostéatonécrose intra-pancréatiques et péripan-
créatiques, vérifiés histologiquement, avec nécrose et parfois mélange de fibres et de cristaux.

Le péricarde contient un liquide jaune et clair;

la musculature du coeur offre des points et des traînées jaunes, à la macroscopie;

la base de la plèvre gauche est symphysée;

à la base des deux poulmons s'est amassé du liquide. Il existe également une péritonite adhésive; l'aorte est athéromateuse. Fait remarquable, il n'existe nulle part de métastases de cette tumeur du pancréas.

L'auteur tente d'expliquer les rapports pouvant exister entre cette cytostéatonécrose surtout dermo-hypodermique et l'affection du pancréas : embolies de cellules cancéreuses du pancréas ou obturations artérielles par artériosclérose?

Ces hypothèses ne lui expliquent pas tout, ni ce que l'on connaît, à son époque, des circonstances de survenue de la cytostéatonécrose.

BERNER rapporte alors en exergue des faits : observations personnelles et expérimentales.

A la suite de ces observations et de faits d'expérimentation, BERNER souligne le rôle important de la pathologie traumatique dans certaines cytostéatonécroses, tout en remarquant qu'elle n'explique pas celle qu'il décrit, apparue au cours d'un épithélioma du pancréas.

L'auteur ne donne aucune précision biologique.

CAS DE REGLER (et Coll.) 1930

Homme de 68 ans, présentant un syndrome d'une évolution de un an; depuis 3 ans, ce malade présente des douleurs thoraciques et épigastriques, et une certaine dyspnée; puis apparaissent des nodosités sous-cutanées aux membres supérieurs, puis aux membres inférieurs, accompagnées d'atteintes articulaires

aux 4 membres (rouges, chaudes et douloureuses, le liquide articulaire examiné est bactériologiquement stérile);

les éléments cutanés sont de la taille d'une corise, rouges, sensibles à la palpation, et laissant s'écouler à l'incision un liquide huileux, contenant des grains jaunes; le liquide est bactériologiquement négatif;

la biopsie montre du "tissu nécrotique" : on évoque toutes sortes de diagnostics.

Il existe une leucocytose à 12 000 éléments, sans polynucléose, mais 5% d'éosinophiles, 2% de mastocytes, et 25% de lymphocytes.

Le malade est finalement hospitalisé.

A l'entrée :

- état subfébrile, avec polynucléose ultérieurement;
- râles bronchiques (les clichés pulmonaires montrent des poumons voilés aux bases par une sorte de pointillis);
- coeur élargi, souffle systolique et diastolique;
- tumeur abdominale palpable et ferme dans l'hypocondre droit;
- articulations rouges, enflées, douloureuses, difficiles à mobiliser;
- pigmentation de la peau aux membres supérieurs au niveau de certaines cicatrices.

Des clichés de la main droite montrent des clartés osseuses de décalcification et une lacune franche de la phalange proximale de l'annulaire.

Les radios des membres inférieurs montrent des décalcifications osseuses et des images lacunaires.

Les nodules disparaissent, puis reparaissent; les signes articulaires sont également variables dans leur évolution et leur localisation.

Une éosinophilie persiste entre 4,5% et 3%.

Plusieurs traitements sont tentés sans succès, y compris un traitement anti-syphilitique.

L'état général décline de plus en plus, le malade devient confus et apathique.

Les derniers clichés montrent une décalcification diffuse de tout le squelette et une perte de substance importante de la styloïde cubitale.

Le malade meurt dans le coma en août 1928.

A l'autopsie, on trouve :

- une tumeur adéno-carcinomateuse de la queue du pancréas, associée à une stéatonécrose pancréatique;

- une stéatonécrose sous-cutanée typique avec atteinte nécrotique des artères et parfois des thromboses vasculaires;
- une décalcification, pouvant aller jusqu'à l'ostéolyse de la plupart des os; la moelle des os longs est le siège d'une cytotéatonécrose par plages; au niveau du cubitus et du fémur droit, ces lésions sont particulièrement bien observées, au niveau du fémur, existent des cellules métastatiques;
- une broncho-pneumonie des deux champs pulmonaires inférieurs;
- une arteriosclérose, surtout coronaire; une endothélite de l'aorte et un anévrisme de la pointe du cœur.

Les auteurs font bien remarquer qu'en dehors des zones de stéatonécrose, et de métastase fémorale, la peau et la moelle sont normales, les os demeurant décalcifiés avec cependant des zones de régénération osseuse.

Au niveau des autres organes, rien de pathologique.

Les auteurs pensent bien que la cytotéatonécrose relève d'une action enzymatique, mais se demandent si les ferments arrivent directement in situ ou s'ils sont véhiculés par des cellules pancréatiques métastasiées.

En résumé :

Homme de 68 ans.

Evolution : 1 an.

Adénocarcinome du pancréas avec une seule métastase constatée au niveau du fémur, associée à des nodules sous-cutanés de stéatonécrose, des atteintes articulaires plurifocales, une décalcification et des zones d'ostéolyse osseuse, une stéatonécrose de la moelle des os longs, des oedèmes des membres inférieurs, une endothélite de l'aorte, une nécrose et des thromboses de certaines artérioles et une broncho-pneumonie double.

CAS DE TIFONE (1936)

Homme de 56 ans.

Adénocarcinome du pancréas avec obstruction du Wirsung et métastases hépatiques.

Fièvre à polynucléose.

Evolution fatale.

Constatations anatomo-cliniques :

- Cytostéatonécroses disséminées dans la cavité abdominale, sur la plèvre, le péricarde;

- Nodules sous-cutanés de cytotéatonecrose au niveau des membres, du tronc, du cou;
- Manifestations ostéo-articulaires multiples correspondant à une nécrose graisseuse au niveau des os et des articulations;
- Eosinophilie : 7-11%
- Amylasurie : 256 U.W.

CAS DE COMFORT (et Coll.) 1943

Homme de 49 ans.

Cancer du pancréas à évolution fatale.

Constatations anatomo-cliniques et biologiques :

- fièvre à polynucléose et éosinophilie à 1%;
- albumine;
- ulcère duodénal ancien;
- ascite brune, contenant 127 unités de lipase (Unités CHERRY et CRANDALL, modifiées par COMFORT et OSTERBERG), (contre 10 Unités/ml à la vérification.); et 50.000 à 75.000 U.S./ml d'amylase (contre 520 U/ml à la vérification).
- lipides totaux sériques : 4,42g/l (dont 2,91 g/l ad'acides gras);
- cholestérol total : 1,81 g/l;
- temps de Quick : 25 secondes;
- lipase sérique : entre 7 et 15 U/ml;
- amylase sérique : entre 2.000 et 25.000 U.S./ml;
- adénocarcinome du pancréas, avec pancréatite nécrosante et kyste non relié au canal de Wirsung et dont les parois sont tapissées de lipophages;
On trouve : + 400 U. d'amylase/g dans le pancréas tumoral;
+ 1066 U./ml d'amylase dans le liquide kystique;
+ 8 U./g de lipase dans le pancréas tumoral;
- obstruction du canal biliaire commun par la tumeur;
- métastases hépatiques adéno-carcinomateuses ne contenant pas d'amylase, mais 6 U/g de lipase (contre 7 U/g dans le parenchyme non tumoral);
- métastases au niveau des ganglions lymphatiques;
- thrombose et nécrose partielle de la veine splénique.

CAS DE AUGER - 1947

Homme de 56 ans.

Cancer du pancréas d'évolution fatale.

Constatations anatomo-cliniques et biologiques :

- fièvre à polynucléose et éosinophilie à 8%;
- adénocarcinome de la queue du pancréas et cytostéatonécrose du reste du pancréas;
- métastases et stéatose du foie (grains de zymogène nombreux dans les cellules tumorales);
- cytostéatonécrose étendue dans la graisse péri-pancréatique, au niveau du péritoine, du mésentère, des épiploons, des séreuses intestinales et de la cavité rétro-péritonéales ;
- reins oedématisés présentant à l'histologie de grosses taches de graisse, des phénomènes inflammatoires, une sclérose et une atrophie glomérulaire;
- poumons pleins d'un liquide séro-sanglant; inflammation des bronches; un nodule calcifié de la taille d'un pois dans le poumon gauche;
- épanchement pleural bilatéral;
- cytostéatonécrose de la graisse sous-épicardique avec nécroses (dans cette zone) des vaisseaux sanguins;
- épanchement péricardique;
- thrombose de la veine cave inférieure;
- douleurs osseuses sévères (pas de vérification à visée étiopathogénique);
- manifestations polyarticulaires (sans vérification cytologique);
- nodules de cytostéatonécrose sous-cutanée disséminés sur le tronc et les 4 membres;
- oedèmes des membres inférieurs.

Il n'existe nulle part de cellules tumorales dans les diverses zones de cytostéatonécrose qui semblent s'être développées autour des vaisseaux, toujours nécrosés.

CAS D'OSBORNE (1950)

Homme de 59 ans.

Adénocarcinome du pancréas d'évolution fatale.

Constatations anatomo-cliniques et biologiques :

- antécédents angineux et rénaux;

- fièvre avec hyperleucocytose à polynucléose et éosinophilie variant entre 7 et 11%;
- nouures sous-cutanées de cytotéatonecrose disséminées sur tout le corps;
- polyarthrites des 4 membres, avec épanchements articulaires, correspondant à une cytotéatonecrose des tissus graisseux articulaires;
- douleurs osseuses, sans que les radios ni un examen anatomo-pathologique ne trouvent de décalcification ou de nécrose de la moelle osseuse;
- les cellules tumorales du pancréas contiennent de nombreux grains de zymogène;
- cytotéatonecrose de la graisse péri-pancréatique;
- métastases au niveau du foie et des ganglions lymphatiques;
- bronchopneumonie double et oedème pulmonaire, avec calcifications des ganglions hilaires;
- thrombophlébite des membres inférieurs avec une thrombose de la veine iliaque gauche et une thrombose de l'artère rénale gauche, ayant entraîné un infarctus total du rein gauche.

L'auteur ne donne pas d'autres données biologiques (ni enzymatiques en particulier).

CAS DE JACKSON (et Coll.) 1952

Homme de 59 ans, dont la maladie évolue en quelques mois vers la mort.

En quelques jours apparaissent des nodules aux membres inférieurs, rouges, bruns, douloureux, d'une taille variant entre 2 et 5 cm; quelques nodules disparaissent; d'autres apparaissent au tronc, aux bras, accompagnés de douleurs osseuses; certaines éléments se joignent, deviennent mous et fluctuants, puis s'abcèdent; la biopsie montre un liquide jaune stérile, correspondant à une nécrose graisseuse; des gonflements douloureux articulaires apparaissent aux 4 membres;

l'éosinophilie atteint 17%, tandis que la température, irrégulière, atteint souvent 102° Fahrenheit, et résiste aux antibiotiques; l'estomac se dilate de façon importante et le décès survient en février 1951.

Autopsie :

- Pancréas : cancer de tout le pancréas, associé par endroits à des kystes contenant du liquide séreux, ou crémeux ou une substance ferme; il existe des zones de cytotéatonecrose; la graisse péripancréatique présente également des petites plages de cytotéatonecrose.

- Foie : tumeurs métastatiques, parfois nécrotiques; le parenchyme est également le siège de nécrose graisseuse, avec des cristaux.

- Peau : les masses nodulaires nombreuses, disséminées dans le derme et l'hypoderme, fluctuantes, parfois liquidienues ou granulaires, correspondent à de vastes zones de cytostéatonecrose; associées à des zones de fibroses et à des inflammations allant jusqu'à la nécrose des vaisseaux; ailleurs, ce sont des thrombus vasculaires, les parois artérielles apparaissent parfois hyalines et éosinophiles; les zones liquidienues correspondent à des débris nécrotiques et des cristaux calcifiés flottant dans du liquide gras.

- Os : cytostéatonecrose de la moelle des os longs, avec présence parfois des cristaux anisotropes; cytostéatonecrose du tissu osseux près du périoste.

- Poumons : oedème, emphysème, bronchite purulente et broncho-pneumonie; pas de métastases.

Un rein est oedématisé; le reste de l'autopsie ne trouve rien d'anormal.

Biochimie particulière :

L'examen d'une cavité nécrotique cutanée contient :

21% de graisses neutres,
19% d'acides gras non saturés,
19% de savons,
1% de cholestérol,
4% de débris.

Lipase du sérum : 32 U./ml (CHERRY et CRANDALL).

Lipases tissulaires : Pancréas normal : 1.200 U/g.
(technique de CHERRY Pancréas tumoral: 1.000 U/g
et CRANDALL)

Foie normal : 300 U/g
Foie métastatique 2.400 U/g.

En comparaison, quelques résultats considérés comme normaux post-mortem :

Pancréas : 1.110-9000 U/g (12 specimens)
moyenne : 4.6000 U/g.

Foie : 10-460 U/g. (10 specimens)
moyenne : 190 U/g.

CAS DE BELSKY (et Coll.) 1955

Homme de 50 ans.

Carcinome du pancréas d'évolution fatale en 13 mois.

Données anatomo-cliniques et biologiques :

- Fièvre, leucocytose à polynucléaires;
- nodules sous-cutanés de cytostéatonecrose aux membres inférieurs et au tronc;

- polyarthrites aux membres supérieurs et inférieurs;
- épanchement pleural cédant à la pénicilline;
- complexe prothrombique : 80%; puis 70%;
- cholestérol : 3,08g/l, puis 5,20g/l;
- taux des protides totaux normaux d'abord, abaissés ensuite;
- après la pancréatico-duodénectomie, se déclare une thrombo-phlébite aux deux pieds;
- les manifestations articulaires avec épanchement s'étendent;
- les nouures apparaissent au tronc, aux membres, à la tête, au cou;
- iléus paralytique;
- baisse du taux de la sérum-albumine;
- éosinophilie : 5%;
- amylase sérique : 975 U (pendant l'iléus);
- acide urique : 3,3mg%;
- en fin d'évolution, l'amylasémie est normale, ainsi que la cholestérolémie.

A la vérification :

pancréatite et cytotéatonécrose;
foie : métastases + cytotéatonécrose;
péritoine, mésentère, capsule surrénale : cytotéatonécrose;
poumons : nodules gris-jaunes cotrespondant à une cytotéatonécrose des plèvres;
cytotéatonécrose des graisses articulaires.

CAS DE SCHMID - 1957

Homme. Age non précisé.

Adénocarcinome du pancréas.

Durée d'évolution : 6 mois, se terminant par la mort.

Manifestations cliniques :

- Toux expectorante, fébrile (leucocytose)
- Cachexie, fonte musculaire.
- Nombreux nodules de 1,2 cm , rouges, fermes, disséminés sur les membres inférieurs, le thorax, les membres supérieurs; à la biopsie : cyto-stéato-nécrose bien typée avec nécrose centrale et lipophagie périphérique.
- Manifestations articulaires disséminées, d'apparition plus tardive que les nodules.
- Cytostéatonécrose du tissu adipeux.

Manifestations anatomo-pathologiques :

- Foie : cirrhose hépatique avec augmentation du volume du foie, métastases hépatiques.
- Bronchite mucopurulente avec "cals" (nodules) spécifiques au sommet gauche du poumon, ne présentant pas d'aspect de cytotéatonecrose.
- Cytotéatonecrose intra et péri-pancréatique (avec cristaux de calcium).
- Cytotéatonecrose de la moëlle des os longs (des photos microscopiques montrent des images impressionnantes de la moëlle du fémur, par exemple).
- Cytotéatonecrose en nodules de la musculature (liquide granuleux, gris-verdâtre).

A remarquer que dans toutes ces zones de cytotéatonecrose, on retrouve des micrométastases tumorales.

L'auteur s'est appliqué à décrire avec minutie des images bien caractérisées de quatre stades de nécrose sous-cutanée :

- 1.- Amas inflammatoire (polynucléaires et éosinophiles, lymphocytes et plasmocytes).
- 2.- Puis granulome lipophagique entouré d'une couche de grosses cellules épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées.
La dernière couronne est faite de polynucléaires éosinophiles.
- 3.- Au centre de la nécrose, aiguilles de savons d'acides gras et calcium avec quelques lipophages.
La couronne périphérique est faite de polynucléaires et d'éosinophiles.
- 4.- Puis on observe des masses kystiques, tapissées de masses granuleuses.
Les vaisseaux périphériques sont gorgés de sang, d'éosinophiles et de polynucléaires.

Par ailleurs, syndrome humoral :

Amylase urinaire : 12 U.W.

Chute des Protides totaux avec 13,2% d'alpha 2 globulines
et 36,4% albumine.

Calcémie 89 mg/l.

Eosinophilie entre 5,9 et 37%.

Activité lipasique de la tumeur pancréatique démontrée (sans plus de précisions).

Activité lipasique démontrée dans les métastases hépatiques.

Pas d'activité lipasique dans les zones saines du foie.

CAS DE Madame BOUSKELA-SWEKLING (1959)

Homme de 44 ans, éthylique, porteur d'une pancréatite subaiguë compliquée d'un faux kyste nécrotique du corps et de la queue du pancréas; évolution favorable (traitement chirurgical) en 9 mois.

Le tableau associe :

- une ascite abondante et stérile, au début, devenant puriforme ensuite;
- de nombreuses nouveau de cytotéatonecrose sous-cutanée aux membres inférieurs;
- un diabète;
- une éosinophilie variant entre 2 et 7%;
- une atteinte vasculaire importante atteignant les artères et les veines, entraînant phlébites et thromboses récidivantes;
- une hypocoagulabilité spontanée important contrastant avec ces thromboses;
 - Cholestérol total : 2,4 g/l
 - cholestérol estérifié 1,6 g/l.
- il n'existe ni oedèmes des membres inférieurs, ni épanchement pleural, ni signes neurologiques, ni articulaires.

4 cas DE HAMMARSTEN (et Coll.) 1959

Premier cas :

Constatations anatomo-cliniques :

- Homme noir, 50 ans, alcoolique.
- Evolution favorable et guérison au bout de 4 mois.
- Syndrome abdominal, diabète, toux et douleurs thoraciques.
- Pancréatite avec pseudokyste.
- Epanchement pleural gauche total séro-hématique.

Traité par pancréatectomie distale et anastomose gastropancréatique.

Constatations biologiques :

- amylase sérique : entre 1070 et 200 U/ml.
- amylase du liquide pleural : entre 53 et 3,2 U/ml.
- amylase du pseudo-kyste : 26,6 U/ml.

Deuxième cas :

Constatations anatomo-cliniques :

- Femme noire, 34 ans, alcoolique, enceinte.
- Evolution fatale en 3 semaines.
- Syndrome abdominal aigu, hématomène.
- Tableau infectieux; température : 103° F.
- Epanchement pleural gauche séro-sanglant de moyenne abondance.
- Pancréatite aiguë.
- Cystostéatonécrose du grand épiploon.
- Ulcère gastrique.

Constatations biologiques :

- Amylase sérique entre 243 U/ml et 164 U/ml.
- Amylase pleurale : 136 U/ml.

Troisième cas :

Constatations anatomo-cliniques :

- Homme blanc, 31 ans, alcoolique.
- Durée d'évolution connue : environ 2 ans (ensuite le malade n'est plus suivi).
- Syndrome abdominal intense.
- Ictère.
- Gros foie cirrhotique.
- Ascite.
- Epanchement pleural gauche séreux.
- Oedème bilatéral des chevilles.

Traitement médical.

Constatations biologiques :

- Protides totaux : 54 g/l avec 48% d'albumine.
- Amylase sérique : entre 725 U/ml et 266 U/ml.
- Amylase pleurale : 800 U/ml.
- Amylase ascitique : 114 U/ml.

Quatrième cas :

Constatations anatomo-cliniques :

- Homme blanc, 36 ans, alcoolique.
- Evolution favorable au bout de plusieurs mois.
- Pancréatite chronique avec gros kyste du pancréas.
- Ascite fébrile.
- Epanchement pleural droit séreux.

Traitement, chirurgical avec drainage.

Constatations biologiques :

- Protides totaux : 62 g/l avec 42% de sérum albumine.
- Amylase sérique : entre 1000/ml et 1,6 U/ml.
- Amylase pleurale : entre 350 U/ml et 3,2 U/ml.
- Amylase du liquide kystique : 30 U/ml.

CAS DE GOLDMANN - 1962

Premier cas :

- Femme de 32 ans, éthylique, ayant eu un ulcère duodénal.
- Présente une pancréatite aiguë avec un petit épanchement pleural gauche exsudat sanglant, contenant 703 Unités d'amylase/ml contre 28 Unités dans le sang, le même jour.
- Guérison sous traitement médical.

Deuxième cas :

- Femme de 46 ans, présentant d'abord une lithiasc aiguë, qui entraîne une cholecystectomie, sans bonnes suites opératoires; le pancréas était déjà atteint; deux mois après, apparaît une poussée aiguë de pancréatite fébrile, avec 284 U/ml d'amylase.
- Un épanchement péritonéal de 300 ml se constitue, ainsi qu'un épanchement pleural gauche, où l'amylase est à 1499 U/ml (alors que l'amylasémie est à 680/ml), puis baisse à 904 U/ml (pour 124 U/ml dans le sang).
- Toutes ces manifestations disparaissent en quelques mois.

CAS DE WUKETITCH (et Coll.) 1963

Femme de 64 ans, sans antécédents, présentant un cancer du pancréas d'évolution fatale.

Il existe :

- une fièvre avec polynucléose et augmentation de la vitesse de sédimentation
- un diabète sucré,
- des nodules cutanés de cytotéatonecrose typiques, tant cliniquement qu'à la biopsie, disséminés sur les quatre membres, l'abdomen et le dos. Ces nodules montrent à la biopsie, outre les aspects classiques de stéatonecrose, de nombreuses thromboses vasculaires,
- des manifestations articulaires douloureuses au niveau des genoux.

Les examens biologiques révèlent :

- une éosinophilie à 8%,
- une chute des protides totaux à 54 g/l avec conservation du rapport sérum albumine - sérum globuline,

- une lipidémie à 7 g/l,
- un cholestérol total à 1,55 g/l,
- un taux d'amylase sérique nul,
- un taux de lipase sérique élevée, sans plus de précision.

A l'autopsie, on trouve :

- Un adénome carcinomateux du pancréas où les cellules tumorales sont très riches en grains de zymogène et une zone de cytotéatonécrose de la queue. du pancréas,
- des métastases hépatiques,
- des zones de cytotéatonécrose au niveau des articulations cliniquement atteintes, et des nodules cutanés, sans que l'on y constate de cellules métastatiques;
- des lipophages dans la moelle sternale,
- une myocardite.

Ces auteurs se sont livrés à des dosages enzymatiques de tissus, post-mortem, et concluent à la présence de lipase à très hautes concentrations dans les tissus néoplasiques; selon leurs techniques les concentrations lipasiques y sont 5000 fois plus élevées que dans le sérum normal; selon eux, les cellules tumorales, déjà remplies de lipase, embolisent le courant sanguin.

CAS DE GAULTIER (et Coll.) 1964

Femme de 51 ans.

Antécédents :

Maladie rénale polykystique bien tolérée;
Gastrectomie pour ulcère gastrique ayant entraîné en dix ans le syndrome du petit estomac avec cachexie.

Cette femme présente une encéphalopathie assez particulière à la suite d'une intoxication oxycarbonée qui évolue favorablement en 2 mois après un traitement symptomatique associé aux antibiotiques et aux anti-enzymes.

Le tableau clinique associé :

- Un syndrome neurologique assez particulier associant troubles de la conscience et crises paroxystiques d'allure convulsive;
- Un syndrome digestif aigu avec diarrhée, vomissements et douleurs abdominales;
- Un syndrome infectieux, fébrile (38°) avec une polynucléose à 9/100.

Par ailleurs :

- Glycémie : 2g/l
- Amylasémie : 456 U.W.

- Liquide céphalo-rachidien : 0,80 g/l d'albumine
7,8 él/mm³
- Perturbations du tracé électro-encéphalographique.

Sous traitement médical comportant entre autres des anti-enzymes, l'état clinique générale s'améliore, le cholestérol sanguin est à 2,50 g/l et il existe une chute des sérums-albumines.

La malade sort en bon état.

CAS D'ITIELMAN (et Coll.) 1964

Fillette de 11 ans, présentant une pancréatite post-traumatique et des lésions à distance évoluant vers la résolution complète en quelques mois.

Il existe essentiellement :

- une fièvre avec hyperleucocytose et une éosinophilie à 15%
- une pancréatite;
- une polyarthrite;
- des nodules sous-cutanés de cytotéatonécrose apparaissant par poussées, mais n'évoluant pas vers le ramollissement;
- une ostéolyse pluri-focale correspondant vraisemblablement à une nécrose de la moelle osseuse;
- une ascite abondante contenant 53.000 U.S./ml;
- une amylasémie à 3.000 U.S. revenant progressivement à la normale;
- une cytotéatonécrose du grand épiploon et du mésentère.

CAS DE LIEVRE (et Coll.) 1964

Menuisier de 62 ans, éthylique; l'évolution de la maladie dure au moins 8 mois.

- Il existe des gonflements articulaires et osseux douloureux.
d'apparitions successives, à la nuque, aux membres supérieurs,
aux membres inférieurs, d'évolution capricieuse, et récidivante.
- Des modalités sous-cutanées apparaissent, rouges chaudes, douloureuses,
se fistulant parfois, siégeant aux membres inférieurs, en particulier
aux points de pression et aux membres supérieurs;
- les chevilles et les pieds sont oedématisés;
- épanchement pleural droit, puis bilatéral;
- l'amyotrophie s'aggrave jusqu'au décès;

- Par ailleurs, il existe une fièvre, avec des clochers, une polynucléose avec éosinophilie à 5%.

Le malade meurt 8 mois après l'apparition des premiers symptômes.

Les différents examens de laboratoires, les biopsies et les examens d'autopsie donnent les résultats suivants :

- épithélioma énorme du pancréas, associé à des zones de nécrose graisseuse du tissu non tumoral.
- métastases du foie, associées à des zones nécrotiques et poches hémorragiques parfois énormes.
- métastases pulmonaires bilatérales.
- les nodules cutanés sont le siège d'une nécrose adipeuse seulement hypodermique progressive, avec des masses lipidiques s'infiltrant de sels calcaires; il existe des couronnes de plasmocytes encerclées de fibroblastes et de fibres collagènes ébauchant une capsule; certains vaisseaux présentent une sclérose sous-intimale; les liquides de ponctions restent stériles;
- les muscles sont le siège d'une atrophie musculaire marquée, avec disparition progressive du tissu adipeux.
- de nombreux os sont déminéralisés et présentent même des lacunes d'ostéolyse, avec même fracture sous-capitale du 5^e métacarpien; l'ostéoporose est marquée, et il existe des plages de lipophagie de la moelle osseuse;
- des fragments du mésentère et de certains ganglions situés près de la tumeur ou assez loin d'elle sont le siège d'une cytostéatonecrose;
- kyste d'un rein à liquide analogue à celui des kystes hépatiques;
- existence d'un épanchement pleural bilatéral (non examiné)
- le complexe prothrombique reste à 100%;
- le taux global des protides est un peu abaissé;
- nette augmentation des alpha 1 et des alpha 2 globulines;
- Les lipides sanguins sont constamment abaissés (entre 4,75 g/l et 2,87 g/l, avec baisse considérable du cholestérol (1,42 - 1,90 g) surtout dans sa fraction estérifiée, mais les triglycérides (1,05g) et les phospholipides (1,58g) sont normaux; il n'existe pas d'activité lécithinasiqne anormale; les lipides sont normalement répartis : les acides gras libres n'ont pas pu être dosés, ni l'activité de la lipo-protéine-lipase; les phospholipides ont une répartition normale, exception faite d'une tache située au-dessous des lysocithines et non expliquée.
- l'amylasémie reste à des taux normaux :
- la lipase du sérum : 4,5 Unités (CHERRY et CRANDALL)
la lipase avec Zymophren baisse à 3,5 U.,
la lipase avec Iniprol baisse à 3,5 U.,
et la lipase avec hémocaprol : 4,2 U.,

- la lipase du liquide articulaire du genou est à 4,3 U.
- pas de diabète;
- acide urique constamment entre 17 et 24 mg.

CAS DE LANOTTE-BARRILLON (et Coll.) 1964

Femme de 37 ans, dont la maladie a une évolution favorable;
pancréatite calcifiante débutant cliniquement à l'âge de 34 ans;
peu à peu s'installe une douleur aiguë et récidivante du membre inférieur gauche, entravant progressivement la marche;
la malade n'est hospitalisée qu'à l'âge de 37 ans;
il existe un raccourcissement de 2 cm du membre inférieur gauche correspondant radiologiquement à une fracture engrenée du col fémoral; le reste du squelette est déminéralisé, avec amincissement de la corticale; cela est particulièrement net au niveau du fémur gauche, du bassin; de la colonne lombaire, des côtes dont plusieurs sont fissurées, du cubitus gauche au tiers inférieur duquel existe une fissure;

- hypocalcémie : 80mg/l (avec hypocalciurie)
- hypophosphosémie à 27 mg/l;
- la biopsie osseuse confirme le diagnostic de syndrome de Looser-Hilkmann;
- il existe une hyperparathyroïdie secondaire;
- par ailleurs, le transit intestinal est accéléré, il existe une créatorrhée, une stéatorrhée;
- l'éosinophilie est à 2%;
- l'amylasurie à 1024 unités;
- le taux de prothrombine reste entre 82% et 87% à l'épreuve de Köller;
- il existe une aminoacidurie;
- les examens paracliniques (dosage de l'activité pancréatique après stimulation à la sécrétine et à la pancréozymine, et l'épreuve d'hyperglycémie provoquée) montrent une atteinte du pancréas exocrine et endocrine.

La malade est traitée pendant 5 mois environ à l'hôpital par l'administration des vitamines A et D2.

Les clichés osseux confirment ensuite la guérison de ce syndrome.

Les auteurs estiment qu'il s'agit d'une ostéomalacie (avec hyperparathyroïdisme secondaire) par carence en vitamine D, liée à une pancréatite calcifiante, peut-être de type héréditaire (amino-acidurie).

CAS DE MARINHO (et Coll.) 1965

Femme de 37 ans, en fin de grossesse, présentant un ictère et des vomissements importants; accouchement par forceps d'un enfant normal.

La malade meurt 3 jours après l'accouchement.

A l'autopsie :

- un ictère cutanéomuqueux,
- une pancréatite aiguë hémorragique,
- une stéatose très importante du foie, avec atrophie jaune aiguë,
- une oesophagite et une gastrite hémorragiques,
- une surcharge "jaune" macroscopique des gros vaisseaux de la base du coeur sans thrombose,
- une ascite d'un litre de liquide hémorragique,
- un épanchement péricardique jaune,
- une atélectasie parenchymateuse du lobe pulmonaire moyen droit, ainsi qu'un nodule de 4 mm de diamètre très calcifié, des altérations bronchiques;
- un épaissement fibrillaire de la membrane basale des glomérules rénaux.

CAS DE DE GRACIANSKY (et Coll.) 1965

Maladie évoluant en 6 mois chez une femme de 56 ans, qui présente un tableau associant :

- une fièvre oscillant entre 38° et 39°6 avec accélération de la vitesse de sédimentation et cachexie;

- des nodules dermo-hypodermiques typiques de cystostéatonecrose disséminés sur les membres, le tronc, l'abdomen et qui sont plusieurs fois examinés par biopsies; l'étude chimique de la substance nodulaire liquide montre en particulier :

- une activité trypsique positive sur gélatine à dilution 1/2 (la réaction reste négative de 1/4 à 1/600),
- un pH à 5,
- la présence de rares matières amylacées,
- l'absence de cellules leucocytaires ou tissulaires,
- la présence de cholestérol libre et estérifié, de graisses neutres(+), et d'acides gras (+++) et de savons (+++)

- une atteinte articulaire du genou gauche isolée;
- de vastes lacunes du col et du grand trochanter du fémur gauche et de l'olécrâne (sans manifestations cliniques);
- un melaena, mais aucun autre signe digestif de dysfonctionnement pancréatique, tant clinique que biologique;
- une hépatomégalie et une rétention importante de la B.S.P.;
- une éosinophilie marquée (5-16%);
- une amylasémie normale;
- une lipasémie à 1,75 U; dosée une seule fois au cours d'une des "poussées nodulaires" elle est augmentée.
- une lipémie baissant à 3,30 g/l, et le cholestérol total à 0,50 g/l, peu avant la mort, qui survient dans un tableau de cachexie et de coma, malgré un traitement associant anti-enzymes, antibiotiques et corticoïdes.
- des hémocultures répétées stériles.

L'autopsie montre un petit cancer acineux de la tête du pancréas, ulcérant la 2^e portion du duodénum, avec métastases adénocarcinomeuses hépatiques, associées à des nécroses de ces mêmes foyers, et à une stéatose importante du reste du parenchyme hépatique.

CAS DE CERCHEZ - 1965

Femme de 36 ans :

Antécédents

- pneumopathies répétées
- hépatite virale
- appendicectomie
- opération sur kystes de l'ovaire bilatéraux.

Clinique :

- syndrome abdominal douloureux aigu fébrile accompagné d'une amylasémie à 160 U.W. et d'une amylasurie à 256 U.W.
- il existe une ptose gastrique et des spasmes du pylore;
- ce syndrome apparaît pendant trois mois consécutifs, au début des règles et est traité rapidement avec succès (clinique et biologique) par un traitement symptomatique combiné aux antibiotiques et anti-enzymes (Zymophren). Depuis, la malade se porte très bien, des examens de contrôles effectués 4 ans après sont normaux.

CAS DE MAISSE - 1965

L'auteur rapporte brièvement le 1^{er} cas d'un malade porteur d'une affection pancréatique et présentant un épanchement pleural contenant 38.000 U.S. d'amylase.

Dans le 2^e cas, il s'agit d'un homme de 40 ans, éthylique, porteur d'une pancréatite calcifiante.

Il existe un épanchement pleural droit fébrile unique, qui se tarit sans récidiver; le liquide est noirâtre et contient 1400 U.S. d'amylase, alors que l'amylase sanguine est de 350 U.S.;

De plus :

lipidémie : 11 g/l
cholestérol sanguin total : 1,50g/l
éosinophilie : 1%.

Bonne évolution, pas de séquelles digestives ni pleuro-pulmonaires, un diabète persiste.

CAS DE LEGER L. (et Coll.) 1966

Femme de 21 ans, présentant une pancréatite post-traumatique se compliquant rapidement de lésions à distances et évoluant vers la mort en six semaines;

Principales constatations cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques :

- signes cliniques habituels de la pancréatite
- une fièvre avec hyperleucocytose, éosinophilie à 15%
 - amylasémie variant entre 231 et 362 U.S., et une amylasurie, entre 1024 et 64 U.W.;
 - lipasémie : 3,30 U. CHERRY et CRANDALL
 - élastase spontanément active = 0
 - inhibiteurs 1 c 0,5 c 0,25 c
 - pourcentage d'inhibition 75% 35% 13%
 - éosinophilie : 15%.
- tableau algique polyarticulaire avec
- tuméfactions periaarticulaires en vastes placards fluctuants, correspondant à de vastes zones de nécrose graisseuse, avec légère activité trypsique;
- graves lésions dégénératives et nécrotiques des fibres musculaires;
- la biopsie d'un fragment cutané au niveau d'une articulation atteinte montre une réaction inflammatoire de l'hypoderme sans cytotéatonécrose, une atteinte de la paroi vasculaire avec suffusion hémorragique;
- cytotéatonécrose typique des fragments épiploïques;
- pancréatite aiguë hémorragique avec cytotéatonécrose et kyste rempli de liquide nécrotique dont l'analyse et le dosage enzymatique donne les résultats suivants :

lipase : 80 U. (normale 50 à 60 U.),
amylase : 1720 U.S.
trypsine (sur B.A.E.E.) = 0,
élastase spontanée : 0,8 U/ml
élastase, trypsine : 2 U/ml.

- ascite assez abondante contenant :
 - lipase : 3 U.
 - amylase : 1130 U.S.
 - trypsine (sur B.A.E.E.) : 0
 - élastase spontanée : 0
 - élastase, trypsine : 0

CAS DE STEYN (et Coll.) 1966

Fermier de 59 ans ;
Maladie évoluant en deux mois et demi vers la mort;

Le tableau associe :

- une pancréatite aiguë fébrile avec un gros pseudokyste;
(amylasémie élevée)
- une calcémie élevée avec des taux variant parallèlement à ceux de l'amylasémie
- une hyperplasie à cellules claires des 2 parathyroïdes supérieures
- une lithiase interstitielle du parenchyme et des tubules rénaux;

CAS DE LAFITTE (1966)

Industriel de 52 ans, évolution favorable en quelques mois, grâce à une sanction chirurgicale.

Antécédents : coliques néphrétiques.

Le tableau associe :

- existence de plusieurs crises douloureuses abdominales, correspondant à une lithiase pancréatique;
- amylasémie : 1604 U.W.;
- calcémie : variant entre 118 mg et 141 mg;
- phosphorémie : entre 7 et 20 mg;
- calciurie normale;
- existence de petites zones ostéoporotiques ou lacunaires sur les phalanges des 2 pouces.

L'opération découvre et enlève un adénome parathyroïdien et un petit adénome thyroïdien.

La guérison est parfaite, tant sur le plan clinique que biologique, mais la phosphorémie reste à 18 mg/l.

DEUX CAS DE MULLINS (et Coll.) 1967

Deux malades présentant une pancréatite chronique; pour l'un, il s'agit d'une pancréatite "obstructive" consécutive à un accident d'automobile avec choc contre le volant; pour l'autre, la pancréatite est secondaire à une obstruction cholélithiasique.

Le tableau est toujours infectieux, avec fièvre et accélération de la vitesse de sédimentation.

Dans les deux cas, les malades présentent des nodosités cutanées de cyto-stéatonécrose multiples aux membres inférieurs, des épanchements articulaires une ascite et un épanchement pleural gauche, les taux de lipase sérique, urinaire et ascitique sont très élevés pendant les épisodes cutané-articulaires;

Il existe une cytostéatonécrose massive des épiploons et du péritoine; dans les deux cas, la thérapeutique chirurgicale abolit rapidement les manifestations cutanées et les polysérites.

Les auteurs pensent que les manifestations articulaires et cutanées associées à ces deux pancréatites sont dues à une stéatonécrose généralisée, due à la libération d'enzymes circulants.

CAS DE CHURCH (et Coll.) 1967

Femme de 61 ans;

Depuis une trentaine d'années, présente des ulcères variqueux et des eczéma suintants aux membres inférieurs; puis apparition d'une glycosurie, d'un diabète et d'un érythème se transformant en dermatose pustuleuse type SNEDDON-WILKINSON; puis cette dermatose devient une sorte d'érythème annulaire, disséminé par plaques sur le tronc, les cuisses et les bras; ces lésions fluctuent, confluent, se nécrosent, puis disparaissent, mobiles d'une zone à une autre; à la biopsie, il s'agit d'une parakératose, avec des cellules inflammatoires et des dilatations vasculaires; un histiocyte contient de la mélanine.

L'état général décline, le tableau est infectieux, et les examens paracliniques donnent les résultats suivants :

- amylasémie inférieure à 160 U.S.
- calcémie : 74 mg/l
- protides totaux : 45 g/l avec conservation du rapport entre albumine et globulines.

La corticothérapie améliore un peu cet "érythème", mais le malade meurt après trois mois d'hospitalisation.

L'autopsie montre un carcinome langhéransien du pancréas, avec des métastases au foie et dans les lymphatiques para-aortiques; la veine iliaque externe droite est enflammée et thrombosée; il existe une broncho-pneumonie bilatérale.

CAS DE PALOYAN (et Coll.) 1967

Homme de 69 ans.

- pancréatite calcifiante chronique depuis 35 ans, traitée
- aggravation de l'état général;
- taux de glucagon sérique : 40 millimicrog /ml (taux normal : 0-8 µg/ml)
- découverte et ablation d'un adénome parathyroïdien et d'une parathyroïde hyperplasique;
- les douleurs pancréatiques conduisent à une pancréatectomie (le pancréas endocrine est hyperplasique, avec proportion 7 : 1 de cellules alpha par rapport aux cellules bêta);
- le glucagon sérique revient à une valeur normale;
- évolution favorable contrôlée lors d'un examen 1 an après.

CAS DE HAYASHI (et Coll.) 1967

Homme de 46 ans, éthylique, présentant une pancréatite chronique avec poussées aiguës et une cirrhose du foie; évolution fatale en 6 ans.

Il existe :

- une fièvre avec polynucléose;
- un diabète;
- les signes habituels de la cirrhose du foie, avec un syndrome hémorragiques particulièrement impressionnant, auquel concourt un temps de Quick à 18%;
- une atteinte nerveuse éthylique;
- les signes habituels de la pancréatite chronique, l'amylasémie ne dépassant pas 260 U.Somogy;
- cholestérol total : 5,65g/l;
- triglycérides : 16,05g/l;
- bêta-lipoprotéines : 25 g/l (taux normal : 5-6g/l).

A l'autopsie :

- foie cirrhotique et stéatosique;
- pancréatite chronique calcifiée avec kystes;
- cytotéatonécrose intra et péri-pancréatique;
- les reins présentent des taches de graisse et de nécrose fibrinoïde;
- hémorragie intra-cérébrale massive et dans les muscles psoas;
- hémosidérose généralisée;
- artériosclérose modérée et généralisée;
- présence de lipophages dans de nombreux organes en particulier dans les tissus adjacents aux zones de nécrose pancréatiques, à l'intérieur des nerfs pancréatiques et dans la zone périneurale, dans la zone sous-épithéliale des canaux pancréatiques, dans la moelle osseuse, la rate, les ganglions lymphatiques, dans la zone sous-endothéliale des artérioles des testicules, de la vésicule biliaire, du pancréas et du coeur dans le tissu cicatriciel de la coque rénale, et dans les aspects mésangiaux des glomérules rénaux;
- par contre la peau et l'appareil respiratoire sont parfaitement indemnes de toute lésion.

CAS DE PARAF (et Coll.) 1968

Homme de 45 ans, présentant, à la suite d'une chute de mobylette, une "panniculite mésentérique" (dont l'aspect est évocateur d'une cytotéatonécrose) avec lipodystrophie de même aspect histologique de toute la graisse rétropéritonéale englobant les reins et les surrénales eux-mêmes indemnes;

- Cette affection, fébrile et cachectisante, avec une polynucléose est associée à une pancréatite subaiguë nécrosante;

- de plus, cholestérol total : 1,60g/l,
rétention de la B.S.P.
et fibrose des espaces portes du foie avec stase modérée au
niveau des capillaires sinusoides;
- par ailleurs, existence d'un épanchement pleural droit séro-fibrineux
où on n'a pas eu le temps de doser l'amylase;
- amylasémie : 32 U.Woh/ge muth;
- évolution fatale en un mois.

CAS DE BRION (et Coll.) 1968

Femme de 37 ans, sans profession, ayant comme antécédents une dépression réactionnelle et des épisodes digestifs variés étiquetés "colites";

Il s'agit d'une encéphalite, fébrile, évoluant pendant environ 3 mois vers la guérison, et traitée aux anti-enzymes; la maladie évolue en 3 phases :

- 1.- une période prodromale associant des douleurs de l'hypocondre droit, une diarrhée et des hallucinations visuelles angoissantes;
- 2.- un tableau franchement neuro-psychiatrique lui fait suite, très variée dans sa symptomatologie, et présentant en particulier des crises comitiales; l'E.G. est touché; le tableau ressemble à celui d'un delirium tremens;
traitement par des psycholeptiques;
les recherches bactériologiques et virales restent stériles; un melaena apparaît.
- 3.- On tente un traitement d'essai aux anti-enzymes (Cy66), car on suspecte une encéphalopathie pancréatique;
en effet : amylasémie : 240 U.S./l;
amylasurie : 32 U.W./l;

Il s'ensuit une amélioration clinique, et une normalisation des examens paracliniques :

- l'électro-encéphalogramme se normalise;
- l'état général s'améliore;
- l'amylase baisse régulièrement dans le sang, dans l'urine et dans le liquide céphalo-rachidien;
- la calcémie reste normale pendant toute l'évolution;

La malade sort guérie, l'examen neurologique est normal, les radios digestives le sont aussi, ainsi que les épreuves pancréatiques.

Les auteurs ne sont pas absolument certains de l'étiologie pancréatique de cette encéphalopathie.

CAS DE KAYE (1968)

Homme de 56 ans, ouvrier;

Pancréatite aiguë, se compliquant d'un épanchement pleural gauche, d'installation progressive, abondant, et traité environ 9 mois;

Il n'existe pas de rupture du diaphragme pouvant expliquer cet épanchement;

Examen du liquide pleural : 45 U.S./100ml d'amylase;
4,6 U.Sigma Tietz de lipase;
activité trypsique : 1/16;
13g/l de protides;
pas de L.D.H.;

Le taux d'amylasémie, dosé beaucoup plus souvent que celui de l'amylase pleurale; baisse rapidement de 3 200 U.S./100ml à 180 U.S./100ml; au cours de l'évolution, la plèvre s'ouvre dans une bronche, le liquide pleural s'infecte et le malade expectore abondamment. Les manifestations cliniques disparaissent en 10 mois, tant sur le plan strictement pancréatique que pulmonaire.

4 CAS DE LEVY (1968)

1er cas :

Homme de 52 ans, éthylique, présentant une précordialgie; pendant l'épisode douloureux, les taux de lipides et de lipase sériques sont augmentés; la suppression d'alcool et le régime entraînent en 15 jours la disparition des signes fonctionnels et la baisse des taux de lipides et lipase dans le sang :

	avant suppression d'alcool	après suppression d'alcool (15 j. après)
Lipides totaux	12,7g/l	10g/l
Cholestérol total	2,82g/l	2,89g/l
Phospholipides	3 g/l	2,42g/l
Triglycérides	5,2g/l	2,79g/l
Lipoprotéines gamma	50 %	45 %
Lipase sérique	625 U.	21 U.

2è cas :

Homme de 42 ans, sans antécédents;
angor violent apparaissant après un repas bien "arrosé"; évolution favorable en 8 jours;

- il existe une atteinte pancréatique (nature non précisée);
- par ailleurs : amylasémie : 174 U.W.
lipasémie : 163 U.I.;

- 8 jours après : amylasémie : 68 U.W.
lipasémie : 63 U.I.

3è cas :

Femme de 60 ans, sans antécédents;

A la suite d'un gros repas avec forte consommation d'alcool, apparition d'une gastralgie et d'un angor violent, confirmé à l'E.C.G.;

cholestérol total : 3,08g/l

lipase sérique : 160 U.I.

amylase sérique : 1020 U. Smith et Roc;

2 jours après :

lipasémie : 40 U.

amylasémie : 80 U.

cholestérol total : 2,55 g/l.

N'a plus souffert depuis.

4è cas :

Homme 65 ans, très actif, ayant déjà présenté un infarctus du myocarde et une pancréatite;

à la suite d'un abus alcoolique, apparition d'une précordialgie violente et de troubles digestifs, suivis d'une fièvre à 38°.

L'E.C.G. est d'abord normal, mais une lipasémie à 217 U.I. et une glycémie à 1,29g/l suggèrent un épisode pancréatique;

2 jours après, l'E.C.G. montre un infarctus aigu; il existe une augmentation des lipides sanguins, malgré une diète sévère excluant les corps gras; bonne évolution en 3 mois.

CAS DE HARDLEY (et Coll.) 1968

Femme de 44 ans, dont la maladie évolue en 3 mois et demi, éthyliste avoué; à la suite de douleurs apparues depuis 3 mois à la partie supérieure de l'abdomen, irradiant à gauche, accompagnées de nausées, vomissements et d'un amaigrissement de 2-3 kg, la malade est hospitalisée en 1955.

A l'entrée :

- la température : 100°6 Fahrenheit;
- matité de la base gauche (un épanchement pleural radiologique)
- une ascite importante
- des oedèmes périphériques
- diabète
- phosphatases alcalines : 27 U.K.A.
- amylase sérique : 300 U.S.
- lipase sérique : 1,8 U.

L'état général décline, un iléus paralytique apparaît, douloureux;

L'amylase sérique monte à 900 U.S.

L'amylase pleurale et ascitique parvient au taux de 2000 U.S.

Une laparotomie est effectuée, qui découvre un pseudokyste du pancréas contenant un litre de liquide stérile; un drainage externe est pratiqué; l'opération semble d'abord améliorer l'état de la malade, mais une douleur submandibulaire droite apparaît, puis un oedème aigu du poumon; le décès survient dans un tableau de confusion mentale, environ 6 semaines après l'entrée.

Autopsie :

Le drainage est obstrué par un tissu fibreux;

large pseudokyste pancréatique, s'étendant en arrière et en haut à travers les hiatus aortique et oesophagien jusque sous le maxillaire inférieur droit, en passant près de l'artère sous-clavière droite et dans la fosse sus-claviculaire ce kyste est rempli d'une substance caséuse brun-jaunâtre où on retrouve du "Pseudomonas aeruginosa" (infection consécutive au drainage ?);

Le pancréas est le siège d'une pancréatite chronique vérifiée histologiquement;

Dans chaque hémithorax, 100ml de liquide jaune, avec péricardite et pleurite fibreuses; il existe également un processus péritonéal fibreux généralisé avec adhérences dans toute la partie supérieure de la cavité abdominale.

La veine portale et 2 derniers centimètres des veines spléniques sont occupés par un thrombus partiellement organisé.

Les auteurs disent avoir lu dans la littérature (sans préciser) 3 autres cas de pseudokystes géants s'étendant au médiastin.

Trois cas de STEINBERG (et Coll.) 1968

Il s'agit de 3 femmes noires, présentant la triple association d'une lésion pancréatique, d'atteintes articulaires et de nodules cutanés;

Les trois femmes sont éthyliques;

dans les trois cas, il s'agit d'une pancréatite chronique, associée à une stéatonecrose sous-cutanée des nodules prédominant aux membres inférieurs, et à des polyarthralgies mobiles, atteignant petites et grosses articulations;

les trois malades présentent une amylasémie augmentée;

une lymphopénie et

l'une a une hypergammaglobulinémie à 35g/l.

Les auteurs s'interrogent sur les relations pouvant exister entre le tableau clinique, la lymphopénie et l'hypergammaglobulinémie.

CAS DE SAHEBJAMI (1968)

Homme de 40 ans, éthylique, porteur de troubles digestifs anciens;

Le tableau associe :

- une douleur épigastrique intense, fébrile,
- des troubles respiratoires,

- un tableau toxique avec deshydratation,
 - une amylasémie à 1216 U.S.,
 - une calcémie à 103 mg,
 - une lipasémie à 3,3 U.,
- Le décès survient au bout de 5 jours.

A l'autopsie :

- une pancréatite aiguë massive, avec cytotéatonécrose étendue de l'épiploon du mésentère et du péritoine;
- une hyperplasie primaire des parathyroïdes;
- les autres organes examinés sont normaux.

Cette association d'une pancréatite hémorragique grave et d'une hyperplasie primaire parathyroïdienne peut être considérée comme une entité clinique définie.

CAS DE HAAS (et Coll.) 1968

Homme de 30 ans, éthylique; l'évolution de la maladie (finalement traitée chirurgicalement avec succès) est suivie pendant 3 ans.

L'évolution associe une succession intermittente de poussées aiguës fébriles de pancréatite, et de manifestations pulmonaires droites; il s'agit tantôt d'une pleurésie très abondante et stérile, ou d'une atélectasie, parfois associées, parfois séparées, s'accompagnant éventuellement d'expectoration purulente ou d'hémoténèse;

- l'éosinophilie varie entre 11% et 2%;
- l'amylasémie peut atteindre 2 048 U.W.
- lors de l'intervention, on enlève un kyste droit relié au pancréas comprimant l'autre et le pylore, et dont la nature histologique ne peut être exactement précisée; il existe une pancréatite totale, particulièrement volumineuse au niveau de la tête du pancréas;
- les suites opératoires et les contrôles postérieurs sont satisfaisants.

CAS DE LEVY (et Coll.) 1969

Homme de 42 ans, directeur commercial actif buvant 1 l de vin par jour, sans autres antécédents; il présente un épisode aigu de pancréatite cytotéatonécrotique (avec fièvre et leucocytose) vérifié à la laparotomie, se compliquant pendant quelques jours de complications cardiaques et d'hyperlipémie; évolution favorable sous traitement médical (anti-enzymes);

Les E.C.G. successifs montrent d'abord des troubles de la repolarisation gauche, puis des images simultanées d'aggravation et d'amélioration, puis les tracés se normalisent complètement;

Les bilans biologiques montrent par ailleurs :

- des perturbations hépatiques qui disparaissent en quelques jours;

- une amylasémie passant successivement par les taux de 130 U.S., puis 278 U.S., puis 91 U.S.;
- une lipasémie variant de 125 U.I. à 573 U.I. puis à 343 U.I.;
- une lipidémie atteignant 11 g/l avec :

- 3,34 g/l de triglycérides
- 41% de lipoprotéines alpha
- 29% de lipoprotéines bêta
- 30% de lipoprotéines gamma

et le taux sérique de lipides reste élevé quelques jours malgré une diète stricte;

il baisse ensuite à 8,6g/l;

- un taux de protides totaux sanguins normal, avec toutefois une augmentation relative des sérum-globulines.
- une calcémie à 108 mg/l.

2 - Viennent maintenant 4 cas où le pancréas est indemne ou n'a pas été examiné

CAS DE PFEIFER, 1892

Femme de 23 ans, dont l'évolution de la maladie est suivie pendant 22 mois; pas d'antécédents très évocateurs, sauf des céphalées récidivantes depuis longtemps, et la naissance d'un enfant mort-né; deux accouchements suivants normaux; à l'âge de 23 ans, apparition de nouures sensibles à la palpation, aux joues, au niveau des avant-bras et des jambes, accompagnée d'une certaine anorexie, d'un amaigrissement et d'une faiblesse musculaire aux membres.

Les nodules se multiplient, associés à des névralgies faciales droites et des douleurs articulaires plurifocales.

Lors de son hospitalisation :

l'état général est conservé;
pas de température;
mais une petite polynucléose, avec légère éosinophilie,
pas de germes aux hémocultures successives;
on ne découvre aucune parésie, la force musculaire est normale,
l'électromyogramme ne montre rien d'anormal;
présence de "ganglions" cervicaux droits et dans la fosse sus-claviculaire gauche;
nouures au niveau des aisselles, des aires inguinales et du creux poplité gauche, pas d'œdème des membres inférieurs;
le reste de l'examen clinique est normal.

Les nodules deviennent douloureux, se couvrant parfois de vésicules de type herpétique. Ils ne semblent pas se fistuler, mais disparaître spontanément au bout d'un temps variable, en laissant une petite cupule.

La biopsie de ces nodules montre essentiellement une atrophie inflammatoire du tissu graisseux dans ses diverses phases, avec zones de sclérose; les lipophages se nécrosent laissant la place à de la graisse sans cellules et s'atrophient; l'auteur parle d'une "atrophie proliférante" (avec certains aspects histologiques rappelant les cellules géantes des nodules tuberculeux); la plupart des lipophages se transforment, après avoir libéré leur graisse, en cellules conjonctives et les néo-formations conjonctives (parfois parsemées de petits grains de pigments) remplacent par endroits le tissu graisseux, sans en combler suffisamment le volume, ce qui expliquerait la cupule observée cliniquement; l'atrophie prend parfois un type sécreux, les cellules prenant un aspect boursouflé, du type "endothélial dégénéré".

L'auteur semble avoir perdu la malade de vue et ne parle pas de la suite de l'évolution.

CAS DE ROTHMANN - 1894

Homme de 52 ans, souffrant depuis 8 ans de fréquents "rhumatismes articulaires".

- pas de température;
- apparition de nodules cutanés, rouges, chauds, douloureux, disparaissant parfois spontanément en laissant une cupule brunâtre ou se fistulant; ils siègent aux membres inférieurs, au ventre, sur le dos, la poitrine, la nuque, au niveau des aisselles et des aires inguinales; l'évolution de ces nodules est suivie pendant dix mois; la biopsie trouve un centre composé de lipophages bourrés de graisse et dégénéralant ou s'atrophiant, d'atrophie proliférante (avec cellules géantes multinucléées), du tissu inflammatoire avec certains espaces intercellulaires augmentés de volume; un tissu fibreux pauvre en cellules s'organise; tout autour de cette zone, le tissu gras est normal;
- existence d'un oedème des malléoles;
- il existe des lésions articulaires diverses et touchant presque toutes les articulations;
- les trunks nerveux des quatre membres sont très sensibles à la palpation, en particulier les nerf péronier; pourtant l'examen neurologique (assez sommaire) pratiqué ne révèle rien d'anormal par ailleurs;
- les veines de l'hémi-thorax droit sont très augmentées de volume.

On ne retrouve pas d'étiologie.

CAS DE ARNOLD (et Coll.) 1963

Homme de 72 ans, épileptique depuis l'âge de 15 ans, traité par diverses médications anti-épileptiques;

Insuffisance cardiaque grave;

bronchopneumonie traitée avec succès;

puis décès dans un tableau de convulsions généralisées.

A l'autopsie :

Toute la graisse du corps (dont la graisse sous-cutanée) est atteinte par un processus lipogranulomateux en général déjà au stade de fibrose, que les auteurs décrivent comme "pseudo-néoplasique" avec calcifications.

Le pancréas et la graisse péri-pancréatique sont indemnes de toute lésion.

Plus précisément :

- au niveau de la cavité abdominale :

Il existe une cytostéatonecrose au niveau des mésentères, du foie (les processus enrobant de nombreux vaisseaux intra-hépatiques, les conduits biliaires, et atteignant certaines travées fibreuses du foie, les cellules hépatiques paren-

chymateuses et la capsule du lobe hépatique droit); la graisse rétropéritonéale est également atteinte, enserrant plus particulièrement les veines et les capsules surrénales, et certains vaisseaux; les ganglions lymphatiques sont atteints; lithiase biliaire et cholédocienne.

- Au niveau du thorax :

Coeur : atteinte du tissu graisseux entourant les veines caves supérieure, et inférieure, le coeur, une des deux artères coronaires; artériosclérose de l'autre coronaire; épanchement péricardique jaune clair de 50 ml; cytostéatonécrose du péricarde.

Poumons : plages d'indurations fermes et non friables au niveau des 2 lobes pulmonaires correspondant à une granulomatose à lipophages avec des cellules géantes et du tissu cicatriciel; on constate la présence de graisses de toutes sortes, acides gras, phospholipides, cholestérol, dans les vacuoles des macrophages des parois alvéolaires, des alvéoles elles-mêmes et des noyaux d'induration déjà examinés macroscopiquement. Par ailleurs, bronchopneumonie et bronchite bilatérale, et épaississement des vaisseaux pulmonaires.

- la moelle osseuse des vertèbres dorsales et lombaires est également le siège d'une cytostéatonécrose, envahissant même quelques disques intervertébraux.

- Au niveau du crâne :

- La dure-mère présente, au niveau de l'aire occipito-pariétale gauche, une masse gris-brunâtre et molle, assez volumineuse, qui est le siège également d'une lipogranulomatose (les auteurs attribuent à cette tumeur la responsabilité probable de l'épilepsie);
- thrombose des sinus caverneux transverses.

Au total, toute la graisse du corps est le siège d'une lipogranulomatose impressionnante, offrant les différents stades des lésions : granulation, nécrose ou fibrose;

Toutes ces zones sont absolument stériles bactériologiquement; pas de mycoses;

à noter la présence de mastocytes particulièrement abondants et contenant de l'histamine dans le mésentère surtout.

Les zones du corps atteintes contiennent des graisses libres ou intracellulaires; on trouve toutes sortes de graisses dans les vacuoles des macrophages pulmonaires, dans les travées fibreuses inflammatoires du foie, dans les cellules parenchymateuses hépatiques et dans les lipophages des tissus ganglionnaires lymphatiques.

Pas de manifestations articulaires;
Aucune donnée humorale.

CAS DE MAC CALL - 1964

Femme de 26 ans, suivie pendant dix ans;

Antécédents : douleurs intermittentes de l'hypoc. droit; périodes d'aménorrhée;

cette femme présente une douleur importante du pelvis droit évoluant pendant 4 à 5 ans, conduisant successivement à divers actes chirurgicaux et à divers traitements médicaux;

cette douleur disparaît d'elle-même, dans les mois qui suivent un premier accouchement.

Parallèlement s'installe une aménorrhée complète, sans anomalies hormonales franches et qui n'empêche pas quatre grossesses, dont trois sont normales; il existe une altération de l'état général pendant environ 5 ans, avec des troubles digestifs, une diplopie et un labyrinthe transitoires. L'ensemble de ces signes qui ne trouvent pas d'explication, font penser à une névrose;

De plus, 18 mois après l'installation de la douleur pelvienne, apparaît une efflorescence de nodules de cytostéatonécrose couvrant progressivement tout le corps et ne disparaissant complètement qu'au bout de 3 ans environ. Le pancréas ne semble pas avoir été examiné.

Cette femme se porte actuellement très bien et a repris son poids normal.

L'étiologie de cette étrange association reste obscure, mais l'auteur tend à la placer dans le cadre des désordres du métabolisme gras.

CHAPITRE III

=====

SYNTHÈSE CLINIQUE, ANATOMIQUE ET BIOLOGIQUE

FREQUENCE RESPECTIVE

A - LA SYNTHÈSE

Notre but est de rapprocher des quatre observations recueillies dans le service du Professeur MORIN les résumés d'observations de la littérature et les lectures des divers articles que nous n'avons pas mentionnés dans le chapitre précédent et de faire une synthèse des atteintes viscérales et systémiques observées au cours des affections du pancréas.

Nous ne parlerons pas des signes fonctionnels et digestifs, des perturbations de la glycorégulation, des oedèmes des membres inférieurs (ou des métastases de certains viscères) classiquement assignés aux affections du pancréas, pour nous en tenir aux manifestations et anomalies nous paraissant les plus évocatrices de la toxémie pancréatique.

Ces manifestations ont pratiquement toujours un caractère commun : elles sont accompagnées d'une fièvre de durée et de caractère variables, oscillant entre 38° et 40°; il existe le plus souvent une hyperleucocytose avec une polynucléose neutrophile. C'est dire que les symptômes que nous allons décrire sont d'abord évocateurs d'une maladie infectieuse; l'une de ces manifestations, la cyto-stéatonecrose sous-cutanée, est connue sous le nom de "panniculite fébrile de WEBER-CHRISTIAN".

I - MANIFESTATIONS CUTANÉES

Les signes cutanés les plus caractéristiques et les plus évocateurs sont principalement les signes sous-cutanés.

Cliniquement, il s'agit de nodules ou de placards d'une taille variable (de 2 à 10 centimètres), rouges, chauds et douloureux, spontanément comme à la palpation; ce sont des éléments dermo-hypodermiques, pouvant en imposer pour un érythème noueux, des déterminations cutanées bactériennes, par exemple streptococciques ou staphylococciques ou des signes cutanés de maladie de système; mentionnons également le cas décrit par CHURCH et Coll. où les éléments cutanés sont un peu particuliers, d'abord du type "dermatose pustuleuse type "SNEDDON-WILKINSON", puis prennent un aspect d'érythème annulaire croûteux, fluctuant, se nécrosent et desquament (la biopsie d'ailleurs montre un simple aspect inflammatoire avec parakératose, sans mentionner de "cyto-stéatonecrose").

Leur évolution est également très variable d'un malade à l'autre, tant dans leur durée que dans leur aspect; dans un cas rapporté par FITZPATRICK T.B. (et Coll.) les nodules disparaissent en 3 semaines; dans une observation de MAC CALL ils évoluent pendant plus de 3 ans; la durée moyenne semble être de quelques semaines à quelques mois.

Ces éléments peuvent rester isolés ou confluer; ils disparaissent parfois spontanément, en laissant souvent une petite cupule cicatricielle brunâtre; ils peuvent aussi évoluer vers le ramollissement et la fistulisation, donnant $\frac{1}{4}$ issue à un liquide huileux, ou à une substance pâteuse de coloration variable (brune, verte, jaune ou rougeâtre, toujours stérile).

Anatomiquement, l'étude de ces éléments montre une cytostéatonecrose, quel qu'en soit son stade, inflammatoire au début, puis se liquéfiant, présentant des cristaux blancs crayeux, enfin, évoluant vers la fibrose cicatricielle; ces lésions ont été décrites particulièrement par PFEIFER, ROTHMANN, FLEMMING, LANGERHANS, LECENE et MOULONGUET, WEBER, CHRISTIAN, SCHMID, LIEVRE et Coll., DE GRACIANSKY, FITZ PATRICK et Coll.. Le plus souvent, semble-t-il, la nécrose des cellules graisseuses est isolée au début, sans être entourée de cellules de type inflammatoire et sans que les tissus voisins n'aient réagi; puis les réactions inflammatoires apparaissent : de nombreux éléments cellulaires affluent, plasmocytes, leucocytes, éléments cellulaires de grande taille multinucléés, des petites cellules en lunule dont le protoplasme est finement spongieux et le noyau très coloré; ces cellules se multiplient et phagocytent les débris de la cellule grasse; des cloisons conjonctives se forment et présentent un aspect de sclérose débutante; en même temps que les réactions cellulaires inflammatoires se multiplient, les vaisseaux du voisinage sont également le siège de phénomènes inflammatoires, leurs parois sont atteintes, se nécrosent par endroits, donnant lieu à des suffusions hémorragiques; il se forme des microthrom-

boses locales; (remarquons que SCHMID, par exemple, estime que la cytotéatonecrose sous-cutanée commence de façon différente : au début, il remarque de simples amas de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, de lymphocytes et de plasmocytes, ce n'est qu'ultérieurement que le "granulome lipophagique" s'installe). Quoiqu'il en soit, les acides gras semblent bien se comporter vis-à-vis des tissus voisins comme des corps très irritants; la nécrose s'observe du centre vers la périphérie et aboutit à un ensemble caractéristique :

- un centre de nécrose huileux où flottent des cristaux de savons de calcium, des aiguilles d'acides gras et des débris nécrotiques;

- une couronne de cellules lipophagiques;

- plus à l'extérieur, des fibroblastes et des fibres collagènes;

Des dépôts hématiques peuvent se former et expliquer la teinte parfois brônâtre de la peau et le comblement insuffisant par la sclérose cicatricielle de la perte de substance due à la nécrose rend compte de la "cupule" parfois observée (PFEIFER).

La biopsie d'un élément est recommandée comme élément de cytodagnostic lorsque le tableau clinique prête à discussion.

Chimiquement, on trouve dans ces zones sous-cutanées de cytotéatonecrose des savons de calcium correspondant à une saponification des graisses, des acides gras libres, des graisses neutres, du cholestérol (à titre indicatif, JACKSON et Coll. écrivent que l'examen d'une cavité nécrotique sous-cutanée contient : 21% de graisses neutres, 19% d'acides gras libres, 15% de savons, 1% de cholestérol et 44% de débris).

DE GRACIANSKY et Coll. ont trouvé une légère activité trypsique dans la substance nodulaire; plus récemment, LECER et Coll. (1966) ont trouvé une légère activité trypsique (0,40 sur gélatine) dans une collection sous-cutanée.

Ajoutons, comme nous le verrons plus loin, que les dosages sériques des enzymes pancréatiques effectués au cours d'une poussée de "panniculite nodulaire fébrile" montrent une nette augmentation de ces enzymes circulants, ce qui est en faveur de la responsabilité, au moins partielle, de ces substances dans la constitution de ces lésions.

II - MANIFESTATIONS ARTICULAIRES

Cliniquement, il s'agit rarement de simples arthralgies, mais le plus souvent d'arthrites inflammatoires, rouges, chaudes, douloureuses, en imposant pour de la goutte, entraînant une impotence fonctionnelle variable, intéressant essentiellement les grandes et les petites articulations des membres, parfois aussi l'épaule et la hanche, plus rarement les autres articulations, comme les temporo-maxillaires (LEGER et Coll., 1966). Elles peuvent siéger au niveau de plusieurs articulations à la fois, plus rarement d'une seule; elles ont une évolution capricieuse et mobile, gagnent une articulation, puis une autre, évoluant soit d'un seul tenant, soit par poussées successives entrecoupées de $\frac{1}{4}$ rémission; elles peuvent durer de quelques semaines à plusieurs mois, voire des années (ROTHMANN); elles ne laissent pas de séquelles quand elles guérissent.

Il existe souvent un épanchement articulaire d'importance et de volume variable variable dont la ponction ramène une substance d'aspect polymorphe, tantôt verdâtre, brun-noirâtre, rouge ou gris, en général non nauséabond, de consistance huileuse, claire ou puriforme, visqueuse ou encore plus épaisse, comparable à une gelée; cette substance est pratiquement acellulaire sur les étalements et stérile aux ensemencements.

Les tuméfactions articulaires peuvent s'étendre à toute la région péri-articulaire, devenir fluctuants, et provoquer de vastes "décollements" sous-cutanés également fluctuants; la peau peut s'ulcérer.

Anatomiquement, ces lésions articulaires correspondent à une nécrose inflammatoire lipophagique; la graisse articulaire et péri-articulaire y est, selon les stades, partiellement ou totalement nécrosée; le processus anatomopathologique correspond donc, dans l'état actuel de nos connaissances, surtout à une nécrose des éléments graisseux articulaires et péri-articulaires, accompagnée ou non d'un épanchement synovial réactionnel au début, se transformant ensuite.

Chimiquement, ce liquide ou cette gelée apparaissent riches en dépôts lipidiques (cas I du Docteur MORIN); dans les cas trop peu fréquents où les enzymes ont été recherchés, on a constaté la présence d'amylase, de lipase et de trypsine en quantité importante (cas I du Docteur MORIN, LEGER et Coll. (1966), LIEVRE et Coll., SVERDLOW et Coll.); on a également trouvé une activité protéolytique.

III - MANIFESTATIONS OSSEUSES

Elles furent décrites sans doute pour la première fois par PONFICK en 1872.

Cliniquement, elles sont découvertes à la suite de douleurs osseuses, voire même de fractures spontanées, ou au cours d'examens radiologiques systématiques; les altérations osseuses sont parfois en effet tout à fait muettes cliniquement; SCARPELLI a même apporté la démonstration de lésions osseuses histologiquement décelables par ponction sternale; il faut encore joindre les constatations anatomiques effectuées sur les prélèvements.

Ces altérations sont parfois contiguës aux lésions articulaires, quand celles-ci existent; elles ne leur sont pas en effet toujours associées; elles atteignent le plus souvent les os des membres et surtout ceux des extrémités; on constate aussi des atteintes du bassin, des vertèbres, des côtes (LAIOTTE - BARRILLON et Coll., ARNOLD, SCARPELLI). Il s'agit le plus souvent, comme le souligne SCARPELLI, d'une lésion dont la nature focale limite l'importance physiopathologique et diagnostique et peut même facilement passer inaperçue, si des examens systématiques ne sont pas pratiqués.

L'évolution se fait en règle vers la guérison totale (laissant parfois subsister des séquelles morphologiques) quand l'affection pancréatique en cause n'est pas fatale; les lésions osseuses sont d'ailleurs dans certains cas justiciables d'un traitement particulier (LAIOTTE-BARRILLON et Coll.); cette évolution, de toutes façons, est très capricieuse dans le temps et l'espace : les lésions peuvent durer de quelques semaines à quelques années.

Radiologiquement, elles se présentent sous l'aspect de zones de raréfaction osseuse, tantôt de micro-lacunes, de géodes ou même d'amputations de tout un segment d'os, tantôt de zones de décalcifications plus ou moins diffuses, à contours mal limités, détruisant partiellement la corticale; on observe parfois des images d'opacité métaphysaire, correspondant à une calcification secondaire (thèse de LEFEBVRE Marc); plus rarement enfin, il existe des réactions ou des décollements périostés (LEGER et Coll., 1966, cas I du Docteur MORIN).

Anatomiquement, LIEVRE a proposé pour ces altérations osseuses le terme d'ostéolyse stéatonécrotique; elles correspondent en effet le plus souvent à une nécrose focale de la graisse de la moelle osseuse (analogue à la nécrose graisseuse sous-cutanée) que l'on peut suivre à tous ses stades, jusqu'à la fibrose, la recalcification ou la régénération osseuse ad integrum; de nombreux auteurs, dont PONFICK, ARNOLD, SCARPELLI, STEINBERG B., FITZ PATRICK et Coll., LEFEBVRE, BISMUTH, DUPERRAT, LIEVRE, DE GRACIANSKY, pour n'en citer que quelques uns, se sont livrés à des études anatomo-pathologiques de ces

lésions; dans le cas de HEGLER et Coll., on retrouve des cellules métastatiques au niveau d'une zone de stéatonecrose du fémur droit. Il semblerait, selon plusieurs observations, que l'on constate, associée ou non à une stéatonecrose, une ostéolyse de la trame osseuse elle-même (HEGLER et Coll., LAMOTTE-BARRILLON et Coll., Cas I du Docteur MORIN) qualifiée de "démínéralisation" ou d'"ostéomalacie".

Chimiquement, la recherche d'enzymes pancréatiques "in situ" n'a pas, à notre connaissance, été effectuée. On ne peut mentionner que le cas de HEGLER où une cellule métastatique bourrée de lipase serait responsable de la stéatonecrose. Les expériences et les observations de SCARPELLI tendent à prouver la responsabilité de la lipase qui attaque le tissu graisseux des os, mais sa présence dans les foyers atteints n'est pas démontrée de façon directe.

IV - MANIFESTATIONS THORACIQUES

1.- Les épanchements pleuraux sont fréquemment rencontrés.

Cliniquement, ils présentent la symptomatologie des autres épanchements ou sont seulement découverts à l'autopsie. Ils peuvent être bilatéraux ou ne siéger que d'un seul côté, mais statistiquement, une prédominance gauche nette est soulignée par la plupart des auteurs; (Selon KAYE, elle existe surtout quand le taux d'amylase pleurale est nul; cette notion est d'ailleurs enseignée dans les "précis" de médecine.

Ces épanchements sont d'abondance variable (500ml à 3 litres), se reproduisant assez rapidement après la ponction, qui ramène un liquide de couleur et d'aspect variables : citrin ou brunâtre, hémorragique, lactescent (KESLER), voire même puriforme en fin d'évolution; sauf s'il existe une infection surajoutée, ils sont toujours stériles. Ils durent de quelques semaines à quelques mois, évoluant d'un seul tenant le plus souvent ou par poussées successives; ils tarissent en général, quand l'affection pancréatique n'est pas fatale, en laissant parfois des symphyses pleurales résiduelles; la surinfection est toujours possible.

Histologiquement (comme chimiquement), les caractères sont peu différents de ceux d'un épanchement inflammatoire; ces liquides sont en effet le plus souvent pauvres en albumine, séreux, fibrineux, hémorragiques ou mixtes; ils contiennent des hématics en nombre variable, des polynucléaires et des lymphocytes en quantité et en proportion variables et même des lipophages (BOQUIEN et Coll.) et des cellules mésothéliales à aspect vacuolaire, prenant parfois

l'aspect dit de "cellules en bague à châton" (cas II du Docteur MORIN, SICARD et Coll.); cet aspect correspond à une attaque de la cellule mésothéliale par un histiocyte, et cette phagocytose donne à la cellule mésothéliale un aspect en "bague à châton" (MOREL et PERRIN); étant donné la parenté probable entre mastocyte et histioblaste, on peut se demander si ces "cellules en bague à châton" n'ont pas un rapport avec les mastocytes, qui contiennent, on le sait, une trypsine, de la 5-Hydroxytyptamine, certains enzymes dont la nature est discutée et des graisses. On trouve enfin des cellules endothéliales basophiles, amphiphiles ou monocytoïdes (cas II du Docteur MORIN).

Cliniquement, nous avons vu que l'on ne retrouve en général que peu d'albumine; KESSLER retrouve dans une observation personnelle différentes graisses (2g/l de triglycérides, 730 mg/l de cholestérol et 0,92mg/l de phospholipides).

Quand on les recherche, on retrouve toujours dans ces épanchements une activité lipasique et amyolytique importante, en général plus élevées que les taux de ces mêmes activités dosés simultanément dans le sérum. Un des taux parmi les plus élevés que nous avons relevés dans la littérature est rapporté dans un cas de HAMMARSTEIN (et Coll.) où les auteurs trouvent 113.600 U.S./100ml d'amylase). Rendons au passage à WERNER l'honneur d'avoir été sans doute l'un des premiers, en 1942, à insister sur l'importance du dosage de l'amylase pleurale dans les épanchements associés à une affection du pancréas).

KAYE a trouvé une activité trypsique de 1/16, mais pas de L.D.H., TREMOLIERE et Coll. (Bull. et Mém. S. Méd. Hôp. Paris). trouvent dans le liquide pleural une augmentation, non seulement de l'activité amyolytique et lipasique, mais aussi trypsique.

Les autres dosages humoraux sont encore trop rares et leur technique d'évaluation trop peu standardisée pour qu'une synthèse des résultats soit possible.

2.- Manifestations broncho-pulmonaires

Elles sont très polymorphes et tiennent une place importante dans le cortège des signes et complications associés aux affections du pancréas.

Cliniquement, ces manifestations apparaissent isolées par rapport à l'affection pancréatique dans un bon nombre de cas. Elles se traduisent par divers signes fonctionnels tels que dyspnée, toux, expectoration tantôt simplement mousseuse, tantôt muqueuse ou muco-purulente contenant des germes variés de surinfection secondaire, voire même sanglante, ou encore par des douleurs thoraciques.

Il peut n'exister aucun signe clinique éveillant l'attention, et les lésions ne sont alors découvertes qu'au cours d'examens radiologiques systématiques ou de vérifications d'autopsie.

Il s'agit donc de tableaux pulmonaires d'allure infectieuse, où la fièvre peut être élevée, on observe même de véritables oedèmes aigus pulmonaires (HARDLEY et Coll.). L'évolution est variable, qu'elle soit spontanée ou traitée. Dans certains cas, les traitements antibiotiques sont tentés avec succès. Dans d'autres (cas IV du Docteur MORIN), malgré l'emploi prolongé et massif de plusieurs antibiotiques, la mort est survenue au bout de deux ans. Même sans traitement, l'évolution est bien souvent spontanément favorable. La maladie pulmonaire peut ainsi évoluer pendant un temps variable variant de quelques semaines à quelques mois, voire années, soit d'un seul tenant, le plus souvent, ou par poussées entrecoupées de rémission (HAAS et PREMIER).

Radiologiquement, les images sont très variables : atélectasie, infarctissement, oedème pulmonaire, bronchopneumonie, opacités d'aspect très polymorphes, tous ces aspects radiologiques pouvant être uni ou bilatéraux, mono ou plurifocaux, avec une très légère prédilection pour le côté gauche. Citons les aspects plus rarement décrits de fistules entre la plèvre et la bronche (KAYE) ou entre le pancréas et les bronches (HUNT, DIGNAN).

Anatomiquement, on découvre diverses altérations du parenchyme, inflammatoires (que l'on retrouve ou non des germes) d'atélectasie, d'infarctissement; les parois bronchiques participent souvent aux altérations parenchymateuses et sont le siège de phénomènes inflammatoires d'allure banale, réalisant ainsi un aspect de type bronchopneumonique; les bronches contiennent une substance mousseuse ou visqueuse ou puriforme (où l'analyse retrouve parfois des germes). L'autopsie découvre parfois des "nodules" parenchymateux, décrits le plus souvent, malheureusement, de façon très succincte; ils sont blanchâtres, ou considérés comme secondairement calcifiés ou qualifiés de "non spécifiques". Dans le cas IV du Docteur MORIN, la vérification trouve une cavité optiquement vide au niveau du poumon gauche dont la nature ne peut-être précisée de façon formelle.

On découvre parfois aussi des symphyses résiduelles de la plèvre, ou des taches, ou des nodules de cytotéatonecrose pleurale ou même "sous-pleurale", selon certains auteurs germaniques ou anglo-saxons (HART, OPIE ou HAAS).

Nous mentionnerons à part deux cas de "pneumonie lipogranulomateuse" un peu particulière rapportés par ARNOLD et BAINBOROUGH : le premier cas est celui d'un homme atteint d'une "lipogranulomatose généralisée" (dont le pancréas n'est pas responsable, selon les auteurs); les poumons en particulier sont le siège d'une broncho-pneumonie et présentent des petites indurations parenchymateuses bilatérales, dures, non friables, correspondant histologiquement à une "lipogranulomatose pulmonaire", où l'on trouve des macrophages bourrés de graisses, tant dans les alvéoles elles-mêmes que dans les parois alvéolaires, et des graisses libres (cholestérol, phospholipides, acides gras et graisses neutres); il existe par endroits des cellules géantes et du tissu

cicatriciel; le deuxième cas, cité par eux, est celui de SCHÖEN et Coll., où il existe également une "pneumonie granulomateuse" à lipophages s'inscrivant elle aussi dans ce qu'ils appellent "un syndrome de Weber-Christian à participation viscérale".

Chimiquement, nous avons mentionné les graisses trouvées par ARNOLD et Coll. dans les nodules pulmonaires de lipogranulomatoses.

Les seules recherches enzymatiques pulmonaires n'ont été faites, à notre connaissance, que sur des êtres sains (hommes ou animaux). Les résultats sont d'ailleurs encore contradictoires, certains supposant l'existence d'une lipase pulmonaire physiologique, parfois appelée lipoprotéine-lipase, d'autres ne la trouvant pas (WEBER et Coll., ARMSTRONG et Coll., BRADY et Coll.).

3.- Autres manifestations thoraciques

Au niveau du coeur, on observe fréquemment les signes cliniques et para-cliniques habituels de l'angor ou de l'infarctus. Les épanchements péricardiques relevés dans un nombre non négligeable de cas n'ont pas, d'après ce que nous avons lu, de traduction clinique. La durée d'évolution des épisodes cardiaques est variable, pouvant, comme dans les cas de LEVY, être strictement parallèle à la durée d'évolution de la souffrance pancréatique.

Anatomiquement, les découvertes sont plus riches et plus nombreuses; outre des lésions de cytotéatonecrose cardiaque, on constate des infarctus, des myocardites et des endocardites.

Au niveau du péricarde, outre les symphyses fibreuses observées, probablement secondaires à des inflammations antérieures néconnues dans un certain nombre de cas, on découvre parfois à l'autopsie des tâches de stéatonecrose ou bien un épanchement d'abondance variable, pouvant atteindre 500 ml, mais toujours d'aspect citrin. Ce que nous avons lu ne nous permet pas de donner plus de précisions quant à la symptomatologie, l'évolution et l'examen anatomopathologique de ces épanchements; il semble qu'ils aient été très peu décrits et examinés jusqu'à présent.

Chimiquement, nous ne connaissons que des dosages d'enzymes tissulaires cardiaques effectués chez des sujets sains; il existe une activité lipasique cardiaque minime à l'état physiologique.

La clinique des autres manifestations thoraciques qui ne soient ni pleuro-pulmonaires, ni cardiaques, est muette ou non décrite, sauf dans des cas particuliers. Dans l'observation de HARDLEY (et Coll.): un pseudokyste pancréatique remontant jusqu'au cou donnait à la malade des douleurs sub-mandibulaires droites. La plupart des lésions ne semblent d'ailleurs remarquées qu'à l'autopsie.

Anatomiquement, il existe donc des lésions de stéatonécrose de tous les tissus graisseux, péri-vasculaires, péritrachéaux, périoesophagiens ou péricardiques; on en trouve aussi au niveau des ganglions lymphatiques.

On découvre également des atteintes vasculaires diverses, artériosclérose, surcharges de l'intima artérielle par une substance hyaline ou scléreuse, nécroses pariétales ou thromboses, des oesophagites hémorragiques ou même l'expansion médiastinale d'un énorme pseudo-kyste pancréatique (EDLIN, HARDLEY et Coll.).

V - MANIFESTATIONS ABDOMINALES

1.- Les épanchements péritonéaux

sont assez fréquemment rencontrés, le plus souvent dans les pancréatites aiguës.

Cliniquement, ils sont d'abondance très variable et s'accompagnent des signes cliniques habituels d'une ascite; leur discrétion est parfois telle qu'on ne les découvre qu'à l'autopsie. On retire un liquide de couleur variable, jaune clair le plus souvent, hématique, voire puriforme en fin d'évolution; ils sont toujours stériles, sauf complications. Leur durée d'évolution varie de quelques semaines à quelques mois; ils évoluent d'un seul tenant, plus rarement, par poussées successives et peuvent s'infecter à la longue; ils tarissent en général, quand l'affection pancréatique n'est pas fatale, en laissant parfois une fibrose péritonéale résiduelle.

Histologiquement, le liquide est plus ou moins riche en hématies et en éléments inflammatoires; on y trouve également (quand on les recherche) des cellules mésothéliales, à aspect vacuolaire, pouvant même prendre un aspect dit de "cellules en bague à châton". Ajoutons que certains auteurs ont trouvé des mastocytes dans le liquide péritonéal, et qu'ils s'interrogent sur la parenté possible entre les mastocytes et les cellules pancréatiques à fonction exocrine.

Chimiquement, ce liquide est le plus souvent pauvre en albumine. Quand la recherche en a été faite, on retrouve toujours dans ces épanchements une activité lipasique et une activité amylolytique importantes; les taux les plus élevés que nous avons relevés étaient, respectivement, de 24 Unités CHERRY et CRANDALL dans le cas II du Docteur MORIN, et de 53 000 U.S./ml dans une observation d'IMMELMANN (et Coll.); ces taux sont pratiquement toujours plus élevés que ceux du sérum (quand des dosages simultanés ont été effectués).

2.- Manifestations hépatiques

Cliniquement, on peut observer tous les signes de souffrance du foie ou de l'arbre biliaire, tels que troubles digestifs variés, coliques hépatiques, ictère, hémorragies diverses, ascite et diverses manifestations d'hypertension portale. Hormis les symptômes en rapport avec la pathologie de l'arbre biliaire où la sanction chirurgicale apporte en général la guérison locale (et même, à plus longue portée, parfois celle de la maladie pancréatique) ces manifestations sont susceptibles de persister ou de s'aggraver tout au long de la vie du sujet, à quelques exceptions près.

Anatomiquement, il s'agit (mis à part les lithiases vésiculo-cholédociennes et les tumeurs du sphincter d'Oddi) de lésions hépatiques polymorphes; sans parler des métastases, on trouve des lésions de stéatose, de cirrhose, d'hémosidérose (HAYASCHI) ou de stéatonécrose confirmée (ou d'envahissement du parenchyme des travées hépatiques par des lipophages); soulignons que dans plusieurs observations, les zones de stéatonécrose sont mêlées aux métastases. Il existe aussi des zones de nécrose dont l'histologie est assez imprécise, et des thrombi biliaires intra-hépatiques. On observe aussi des taches de cytotéatonécrose au niveau de la vésicule biliaire.

Chimiquement, on met en évidence la présence anormalement élevée de lipase; il est d'ailleurs souvent difficile de faire la part entre le taux de lipase contenue dans les zones de cytotéatonécrose et celui de l'enzyme présent dans les aires métastatiques, car les deux types de lésions sont intriqués.

3.- Autres manifestations abdominales

Cliniquement, outre les signes digestifs variés qui sont l'apanage des affections pancréatiques, il arrive qu'on observe des douleurs intestinales à type de colique correspondant à des spasmes, ou même des signes d'iléus intestinal paralytique.

Anatomiquement, les découvertes sont très variées; les lésions de stéatonécrose qui affectent bien sûr le pancréas dans bon nombre de cas, touchent tous les tissus graisseux : péripancréatique, périvasculaire, certains nerfs, les ganglions lymphatiques, le péritoine, les mésentères, les épiploons, offrant au chirurgien le fameux aspect des "tâches de bougie", la rate, les anses intestinales, l'espace rétro-péritonéal et toute sa graisse (on a parlé de "lipodystrophie rétro-péritonéale"), les reins, les capsules péri-surrénaliennes, ou les ovaires.

Là encore, tous les stades de stéatonécrose déjà décrits sont observés, et on ne découvre souvent qu'une vaste fibrose dure engainant tous les viscères (ARNOLD et Coll., PARLF et Coll.). Dans certains cas, la fibrose n'est que partielle, atteignant sur plusieurs centimètres de long les anses intestinales qu'elle rétrécit (rendant compte sans doute de certains spasmes observés cliniquement) ou la paroi de certains organes, sans que l'on puisse d'ailleurs toujours préciser de façon formelle s'il s'agit d'une fibrose consécutive à un processus de nécrose graisseuse.

Par ailleurs, d'autres lésions sont signalées; au niveau des reins, des amas de graisse et de lipophages dans les aspects mésangiaux des glomérules et leur zone périglomérulaire, sans que le terme de stéatonécrose soit prononcé, des papillites rénales nécrotiques, des lithiases ou des infarctus rénaux. On constate aussi des nécroses de divers tissus, tels que les anses intestinales, le mésocolon, l'estomac, divers vaisseaux, nécrose dont la nature n'est pas toujours précisée; il existe encore des ulcères du duodénum, des infarctus du colon, de la rate, parfois des perforations diaphragmatiques donnant issue dans le médiastin ou la plèvre; le volume excessif du pancréas entraîne évidemment certaines modifications, morphologiques au début, organiques par la suite, de divers organes qui sont repoussés et étirés : le cadre duodénal, les anses intestinales et divers vaisseaux.

Cliniquement, FITZ, FLEXNER, NEAL et ELLIS, entre autres, ont démontré la présence de lipase dans les zones péri- et para-pancréatiques de stéatonécrose

VI - MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES

Cliniquement, elles sont souvent observées et revêtent des aspects très divers. Elles réalisent des syndromes purpuriques, ou des hématomes disséminés dans de nombreux tissus, en particulier dans les muscles, et le plus souvent dans ceux de la paroi abdominale antérieure, ou bien encore des oesophagites et des gastrites hémorragiques; on observe des hématomèses et des mœlena, parfois massifs, ou des hémoptysies ou encore des hématuries; on connaît l'épanchement péritonéal sanglant de la pancréatite aiguë; les épanchements pleuraux peuvent l'être également.

La vérification peut découvrir une importante hémorragie cérébrale.

Tous ces syndromes hémorragiques sont d'ailleurs loin d'avoir une étiologie univoque, comme nous le verrons.

Anatomiquement, on observe dans les zones de stéatonécrose des suffusions hémorragiques centrées par des vaisseaux nécrosés.

VII - MANIFESTATIONS VASCULAIRES

Elles sont également très polymorphes et ont été décrites par de nombreux auteurs, en particulier par JACKSON (et Coll.), RICH et DUFF, Madame BOUSKELA, et LIEVRE.

Cliniquement, tous les vaisseaux de l'organisme peuvent être touchés. Nous avons déjà parlé d'hémorragies cliniques (correspondant à des lésions vasculaires); on constate aussi tous les signes, extrêmement variés, de l'artériosclérose; il existe également des varices oesophagiennes et gastriques et surtout des thromboses, fréquemment rencontrées, uniques ou plurifocales, isolées ou récidivantes; les vaisseaux les plus fréquemment thrombosés sont les vaisseaux splébo-portaux, iliaques et coronaires, les vaisseaux des membres inférieurs et plus rarement l'artère rénale ou la bifurcation carotidienne.

Anatomiquement, la graisse péri-vasculaire peut-être, bien sûr, le siège d'une stéatonécrose. Les lésions des parois vasculaires elles-mêmes sont très variables, souvent multifocales et revêtant des aspects et des stades différents dans un même organisme; il peut s'agir de la disparition localisée d'un endothélium vasculaire ou d'une dégénérescence fibrinoïde sous-endothéliale, ou d'une endartérite proliférante. L'intima peut être le siège de différents remaniements de surcharge hyaline ou grasseuse; les parois sont souvent atteintes par un processus inflammatoire et sont bourrées d'éosinophiles et de polynucléaires; l'artériosclérose ou la fibrose des parois, isolées ou associées à d'autres facteurs aboutissent souvent à une thrombose complète (MODAI et Coll.). Les parois vasculaires présentent souvent également des nécroses, qu'il s'agisse des artérioles des zones sous-cutanées de stéatonécrose, des vaisseaux de divers organes, de l'axe veineux spléno-mésaraïque ou de l'artère splénique (CLOT). Les diverses altérations pariétales conduisent bien souvent à la formation d'un thrombus, sans que ce soit là sa seule origine.

VIII - MANIFESTATIONS MUSCULAIRES

Cliniquement, il s'agit d'une fonte musculaire; mais les atteintes pancréatiques sont généralement des affections plus ou moins cachectisantes et peuvent engendrer une fonte musculaire impressionnante.

Seuls les prélèvements et biopsies permettent d'envisager des manifestations musculaires en rapport plus direct avec la diffusion des enzymes pancréatiques.

Anatomiquement, LIEVRE (et Coll.) observent une atrophie musculaire avec essentiellement fonte du tissu adipeux, lequel fait place à une sclérose de distribution irrégulière; SCHMID ou LEGER (et Coll.) décrivent une véritable myosite avec nécrose des faisceaux musculaires.

Nous avons par ailleurs déjà mentionné des hématomes de certains muscles, en particulier de ceux de la paroi abdominale antérieure.

IX - MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIATRIQUES

Elles sont fréquemment décrites et présentent des aspects multiples.

Cliniquement, il peut s'agir de douleurs éleotives le long de certains nerfs, de parésie ou paralysie de certains muscles, de labyrinthites, de troubles de la vue et de douleurs diverses; ces "névrites" ont une évolution de durée variable, mais guérissent en général spontanément ou sous l'influence du traitement.

Notons à part l'observation IV du Docteur MORIN, où il existait des crises de tétanie, ayant disparu spontanément au bout de quelques semaines. On décrit également de véritables "encéphalites pancréatiques" donnant les troubles les plus variés et des multiples tableaux psychiatriques, confusionnels, hallucinatoires ou d'agitation; mentionnons également les crises de "delirium tremens" rencontrées au cours des pancréatites où l'atteinte pancréatique n'est qu'un des éléments d'une intoxication alcoolique.

SCHUSTER (et Coll.) décrit une psychose. Le malade d'ARNOLD (et Coll.) avait des crises d'épilepsie depuis plusieurs dizaines d'années. TRIPP (et Coll.) décrit le cas d'un homme chez lequel onze épisodes de pancréatites aiguës s'étaient succédés en cinq ans et étaient des manifestations nettement psychosomatiques.

Anatomiquement, si l'on s'en tient aux "névrites" et aux encéphalites, ces lésions correspondent à une stéatonécrose de la graisse engainant certains nerfs et à une démyélinisation de la graisse nerveuse proprement dite, où la lipase joue le rôle essentiel.

X - LES HYPERPARATHYROIDISMES

Ils forment un chapitre un peu particulier et nous les mentionnons rapidement dans un souci de complétude, car ils sont de temps en temps associés à un dysfonctionnement pancréatique.

Cliniquement, c'est un des signes classiques associés à l'hyperparathyroïdie qui donne l'éveil : lésions osseuses, lithiase rénale, ulcère duodénal. Parfois la lésion n'est découverte qu'à la vérification ou lors d'examens de laboratoire systématiques. Seule la chirurgie peut guérir la maladie parathyroïdienne.

Anatomiquement, il s'agit soit d'adénome, soit d'une hyperplasie à cellules claires d'une ou plusieurs glandes parathyroïdes, soit enfin d'un épithélioma.

Chimiquement, les taux de calcium sérique ne sont pas dans tous les cas augmentés mais diminués.

Discussion :

L'affection pancréatique concomittante n'est bien souvent qu'un des signes associés à l'hyperparathyroïdie; en ce cas, il s'agit d'une pancréatite calcifiante.

Mais dans d'autres cas (STEYN et Coll., SAHEBJANI), il s'agit d'une pancréatite aiguë sévère entraînant la mort, sans lithiase pancréatique calcaire, et les auteurs se demandent si c'est toujours la lésion des parathyroïdes qui provoque, par un mécanisme hormonal direct ou indirect, la maladie pancréatique, ou si un ou plusieurs facteurs communs (alcool, hypoprotéinémie, par exemple) ne peuvent pas être rendus responsables à la fois de l'atteinte pancréatique et parathyroïdienne. Il est difficile d'apprécier la fréquence de cette association morbide; à titre indicatif, dans une série de SAHEBJANI, 88% des sujets présentant une hyperparathyroïdie avaient une lithiase pancréatique, canaliculaire ou parenchymateuse; il est évidemment difficile de faire une différence histologique entre une "pancréatite calcifiante" et une "lithiase pancréatique"; quoiqu'il en soit, beaucoup d'auteurs insistent sur le fait qu'il faut toujours rechercher une origine parathyroïdienne à une pancréatite dont on ne trouve pas la cause, car la sanction chirurgicale peut rapidement guérir le malade de son affection pancréatique.

Enfin, pour terminer ce tableau séméiologique de diverses manifestations viscérales, nous évoquerons ces associations assez rares que constituent une pancréatite aiguë récidivante survenant pendant les premiers jours des règles (CERCKEZ), ou pendant une grossesse, associée à une atrophie jaune aiguë du foie, ou encore le cas curieux rapporté par MAC CALL d'un "syndrome de Weber-Christian" cutané s'étalant sur plusieurs années associé à un syndrome génital assez original (où malheureusement le pancréas ne fut pas examiné).

Répetons-le, le plus souvent, les principales manifestations évocatrices d'une toxémie pancréatique et identifiables cliniquement, qu'elles soient isolées, ou associées, sont d'évolution fébrile, continue ou discontinue; dans le déterminisme de cette fièvre, les manifestations inflammatoires dues à la toxémie pancréatique ne sont pas toujours exclusivement en cause; les néoplasmes, la résorption des hématomes pancréatiques, par exemple, peuvent à eux seuls expliquer la fièvre.

XI - SUR LE PLAN HUMORAL

Nous avons remarqué, parmi les anomalies les plus intéressantes :

1.- Un taux anormalement élevé ou une activation de certaines plasmakinines et en particulier de la bradykinine; certains préfèrent d'ailleurs utiliser l'expression "le système des kinines"; elles sont dosées à un taux anormalement élevé dans le sang et l'urine lors de pancréatites aiguës (MOUKTAR et LEGER, WERLE, LEGER et Coll. (1968), HARDOUIN, BACK).

2.- On a relevé aussi des taux anormalement élevés dans le sang, divers liquides ou tissus lésés, d'amylase, de lipase, de trypsine (LEGER, cas I du Docteur MORIN, LIEVRE, DUPERRAT, JACKSON, avec de nombreux autres auteurs), ou d'autres enzymes moins souvent étudiés, tels que l'élastase, ou la désoxyribonucléase, enzyme d'origine au moins partiellement pancréatique (LOHARTO et Coll., KOWLESSER et Coll.); remarquons que maintenant, la trypsine sérique est dosée sous forme de S.T.B.A. (Serum Trypsin Bound Activity; ADHANI et Coll., 1968).

Pour de très nombreux auteurs, rappelons-le, la richesse en amylase ou en lipase dans des épanchements séreux dont on ne trouve pas la cause est pratiquement pathognomonique d'une affection pancréatique; et les lésions de cytotéatonecrose, à leur stade aigu, correspondent en général, quand les dosages ont été effectués, à une augmentation simultanée du taux des enzymes pancréatiques dans le sérum : amylase, lipase et enzymes protéolytiques (plus rarement dosés).

3.- Il existe fréquemment des anomalies qualitatives et surtout quantitatives des lipides sériques; il s'agit le plus souvent d'une augmentation des lipides sériques, se traduisant par une lactescence du sérum. Il existe également des augmentations parallèles du cholestérol; dans d'autres cas, la cholestérolémie est normale ou abaissée. Enfin, dans les cas trop rares où le dosage a été effectué, il existe toujours une augmentation du taux des bêta-lipo-protéines.

Dans les zones de stéatonécrose, les lipides se trouvent également en quantité élevée (LEGER et Coll., cas I du Docteur MORIN, MAISSE, LEVY, HAYASCHI et Coll. BELSKY et Coll.).

Le taux sérique des lipides peut cependant être normal ou même abaissé; dans ce dernier cas, il s'agit le plus souvent de malades cachectiques ou de sujets soumis à un régime hypolipidique très strict (BRAUNSTEINER).

4.- Les protides totaux sériques sont très souvent abaissés; il existe une élévation relative des alpha-2-globulines, des gamma-globulines et parfois des bêta-globulines (cas III du Docteur MORIN); le taux relatif d'albumine est abaissé. Certains auteurs tels SVARTZ (et Coll.) insistent sur la fréquence d'une macroglobulinémie peut-être spécifique migrant dans la zone des alpha-2-macroglobulines; or, on sait que les alpha-2-globulines de l'électrophorèse courante contiennent des macroglobulines. Cette alpha-2-macroglobuline éventuellement spécifique d'une souffrance pancréatique pourrait résulter d'un complexe formé par une amylase et une immunoglobuline.

5.- La calcémie présente des taux variables; elle peut être aussi normale; nous avons évoqué son élévation dans le paragraphe concernant les hyperparathyroïdies; la tendance actuelle est de considérer cependant qu'il existe (surtout au début d'un épisode aigu) une hypocalcémie (LEGER et Coll., 1968, CLOT, LIPP, KESSLER et Coll., EDMONSON et Coll., WILLS, M.R. ou GRENIER); certains, comme WILLS ou WACKER, y ajoutent un abaissement concomitant du taux de magnésium sanguin.

6.- Il existe souvent une hypocoagulabilité sanguine, dont témoigne une augmentation du temps de Quick, en partie expliquée par une hypoprothrombinémie (LASCHER et Coll., Madame BOUSKELA-SWERLING, LEGER et Coll. 1968).

7.- Enfin, la majorité des auteurs insistent sur la fréquence d'une hyperéosinophilie. (Nous nous permettons cependant de remarquer que l'éosinophilie se rencontre dans des affections autres que celles atteignant le pancréas et que de nombreux auteurs ne la mentionnent absolument pas.). Le chiffre le plus élevé est celui de 50% rapporté par LONGERON (et Coll.).

Nous citerons cependant l'article de PAYAN (et Coll.) qui constatent l'existence de pancréatites à cellules éosinophiles chez le nouveau-né d'une mère diabétique.

Enfin, précision que les lésions de cytostéatonécrose, à leur stade "aigu", correspondent en général (et quand les dosages ont été effectués) à une augmentation simultanée du taux sanguin des enzymes pancréatiques : amylase, lipase ou enzymes protéolytiques.

B - FREQUENCE RESPECTIVE DES DIVERSES MANIFESTATIONS DECRISES

La documentation réunie dans nos tableaux fait apparaître la fréquence variable des lésions dites de "toxémie pancréatique", en fonction des affections pancréatiques en cause, avec cette réserve qu'elle repose sur des données fragmentaires, compte tenu que nous n'avons pas pu prendre connaissance de toute la littérature (nous n'avons pas résumé dans ces tableaux un certain nombre d'autres articles dont nous nous sommes cependant servis pour décrire la séméiologie et comprendre la pathogénie de toutes ces manifestations); de plus, beaucoup d'observations pèchent par insuffisance de protocole anatomique complet, ou absence de renseignements biologiques. A titre indicatif, nous citerons quelques données ne portant que sur des séries limitées.

I - DETERMINATIONS CLINIQUES ET ANATOMIQUES

1.- Les lésions de cytotéatonécrose loco-régionale (par rapport au pancréas) intéressant la graisse péri-pancréatique, les épiploons, le mésentère, le péritoine, l'espace rétropéritonéal, les reins et divers tissus ou organes de la cavité abdominale sont les plus fréquentes, rencontrées dans 93% des cas dans notre matériel d'étude.

2.- La fièvre se retrouve dans 92% des cas de notre série.

3.- Les manifestations vasculaires représentent 57,5% dans notre matériel d'étude, bien qu'il soit difficile d'associer telle ou telle manifestation à un certain type de lésion du pancréas, il semble que les thromboses soient plus fréquentes au cours des affections néoplasiques (SPROUL, ANGER).

4.- Les lésions du foie, qu'elles soient ou non stéatonécrotiques, les métastases étant exclues, représentent 53% dans notre matériel d'étude.

5.- Les complications pleuro-pulmonaires apparaissent, suivant les auteurs, avec une fréquence importante, mais variable; dans une série personnelle de 58 malades porteurs de pancréatites aiguës, KAYE les chiffres à 55%, dont 8% d'épanchements pleuraux; faisant état de nombreux relevés de la littérature, ce même auteur rapporte des pourcentages variant entre 14 et 53%, avec, pour les épanchements pleuraux, des chiffres variant entre 3 et 17%. HALLARSTEN (et Coll.), dans une série de 63 cas de pancréatites, dénombre des déterminations pleuro-pulmonaires dans 30% de ces cas. ROSEMAN (et Coll.), parmi 205 cas d'affections pancréatiques, rencontre 20% de manifestations pleuro-pulmonaires, avec, par ordre décroissant d'importance, les épanchements pleuraux,

puis les pneumonies, puis les atélectasies. LIPP (et Coll.) retrouve 50% d'atteintes pleuro-pulmonaires parmi lesquelles les épanchements pleuraux viennent en tête. Pour HAAS également, les épanchements pleuraux représentent les déterminations les plus fréquentes. Dans les documents figurant dans notre tableau, on relève 42% de lésions broncho-pulmonaires (y compris les affections de la plèvre, les épanchements liquidariens étant exclus) et 37,5% d'épanchements pleuraux. L'épanchement pleural gauche est d'ailleurs considéré dans les manuels comme étant une complication suffisamment fréquente pour qu'on la recherche systématiquement lors d'une pancréatite, surtout au cours d'une poussée aiguë.

6.- Les syndromes hémorragiques apparaissent dans 40% des cas de notre série; les pourcentages réels sont vraisemblablement supérieurs, si l'on tient compte des pancréatites aiguës hémorragiques (dont nous avons trop peu de cas), véritable processus agressif nécrosant tout ce qui l'entoure.

7.- Les manifestations vasculaires s'observent dans 57,5% des cas de notre matériel d'étude.

8.- Les épanchements péritonéaux sont presque aussi fréquents que les épanchements pleuraux : 30% des cas de notre série.

9.- Les déterminations cardiaques et péricardiques (épanchements exclus) sont sans doute plus fréquentes qu'il ne paraît à première vue; BURN, cité par LEGER (et Coll., 1968) compte, dans une série de sujets morts de pancréatites aiguës, un pourcentage important d'atteinte cardiaque, dont 30% d'infarctus récents. Dans les 5 cas rapportés par LEVY, on trouve toujours une atteinte cardiaque; notre propre matériel d'étude nous permet de chiffrer à 27,5% le nombre d'atteintes cardiaques de la graisse entourant directement le cœur.

10.- Atteintes rénales diverses : nous en retrouvons personnellement 20%.

11.- Les manifestations neuro-psychiatriques : COFFEY, sur 135 cas de pancréatites aiguës, compte 12% de tableaux psychiatriques, dans notre matériel d'étude, qui réunit des formes évolutives et étiologiques variables d'atteintes pancréatiques, on relève 15% de manifestations neuro-psychiatriques.

12.- Affections des parathyroïdes : elles existent dans 10% des cas de notre série.

13.- Les manifestations sous-cutanées de cytotéatonecrose apparaissent dans 50% des cas de notre matériel d'étude, mais ce que nous avons lu nous permet de supposer que la fréquence réelle de ces déterminations est beaucoup plus faible.

14.- Les lésions osseuses, qu'elles soient ou non stéatonecrotiques, s'observent dans notre matériel d'étude dans 47% des cas. SCARPELLI trouve 10,4% de cas de stéatonecrose de la moelle osseuse dans une série de 67 cas de pancréatites aiguës hémorragiques; l'auteur insiste sur le fait que la nature souvent focale limite l'importance diagnostique de ces lésions, qui sont souvent muettes cliniquement et qu'on ne pense pas à rechercher systématiquement, il estime qu'elles sont sûrement moins rares qu'on ne le pense.

15.- Les manifestations articulaires se retrouvent dans notre matériel d'étude dans 37,5% des cas.

16.- Les épanchements péricardiques s'observent dans notre série dans 7% des cas.

II - ANOMALIES HUMORALES

1.- Anomalies enzymatiques dans les liquides, exsudats et tissus pathologiques : parmi les stigmates humoraux, ce sont les plus intéressantes à considérer. COMFORT (et Coll.) trouvent 40% d'hyperlipasémie dans une série de cancers du pancréas. Dans notre matériel d'étude, le taux de lipase est augmenté dans 84% des sérums examinés, dans 100% des liquides pleuraux, ascitiques ou articulaires examinés.

L'amylasémie est très souvent augmentée et est longtemps restée un des rares signes biologiques connus révélateurs d'une affection pancréatique; LIPP et Coll. constatent une augmentation dans 82% des cas du taux sérique de l'amylase; WEBER H. (et Coll.) trouvent une augmentation dans 80% des cas; par contre, dans la série déjà citée de COMFORT (et Coll.), elle n'existe que dans 8 à 22% des cas. Dans notre matériel d'étude, l'augmentation se constate dans 80% des cas.

Ce que nous avons lu par ailleurs nous permet de supposer que l'amylase pleurale est dosée à un taux élevé dans presque tous les cas; dans nos tableaux; cette élévation existe dans 80% des cas.

L'amylase ascitique atteint des chiffres élevés dans presque tous les cas, comme l'amylase articulaire (SVERDLOW et Coll.).

Les activités tryptiques, élastasiques et quelques rares autres enzymes ont également été dosés dans différents liquides et tissus de l'organisme, et les chiffres se trouvent toujours élevés, mais nous disposons de trop peu de cas pour donner un pourcentage.

2.- Anomalies biologiques diverses extra-enzymatiques

a) Anomalies des lipides sériques:

Elles sont actuellement généralement admises comme fréquemment associées aux affections pancréatiques; AIBRINK (et Coll.) retrouve 53% d'anomalies qualitatives dans une série de pancréatites aiguës. Dans notre matériel d'étude, sur 13 cas où les dosages ont été effectués, nous trouvons 42% d'hyperlipidémies, 42% de baisses du taux des lipides sériques, 16% de taux normaux, avec 38% d'hypercholestérolémies, 31% d'hypercholestérolémies et 31% de taux normaux. Dans les trois cas où les bêta-lipo-protéines ont été dosées, leur taux a toujours été augmenté.

b) Anomalies des protides sériques :

Elles existent, telles que nous les avons décrites, d'une façon pratique-

ment constante, sauf dans certains épisodes aigus du début d'une maladie pancréatique. Nous possédons trop peu d'observations chiffrant le taux de cette macroglobuline éventuellement spécifique d'une souffrance pancréatique pour évaluer un pourcentage.

c) Désordres de la calcémie:

C'est l'hypocalcémie qui serait plutôt le témoin d'une toxémie pancréatique; LEGER (et Coll., 1968), CLOT, LIPP (et Coll.), WILLS, la retrouvent fréquemment; EDMONSON trouve 72% d'hypocalcémie dans une série de 50 malades souffrant de pancréatites; on en constate 50% dans notre propre matériel d'étude.

d) L'hypocoagulabilité:

existe dans 88% des cas de notre matériel d'étude.

e) L'éosinophilie:

se retrouve dans notre série dans 73% des cas.

Remarquons cependant que parmi toutes ces lésions, les cytotéatonecroses, quelles que soient leur siège, se constatent aussi dans des cas où le pancréas est intact : c'est le cas d'ARNOLD (et Coll.) bien que cette observation suggère à OSBORNE la possibilité que le pancréas ait pu souffrir au cours de la vie du malade, sans laisser de traces anatomiques. Dans le cas de PFELFER, qui a donné son nom au syndrome, le pancréas ne semble pas avoir été examiné; il en est de même dans les observations de ROTHMANN et de MAC CALL.

Cela pose le problème de la pathogénie des cytotéatonecroses et des autres manifestations pathologiques que nous avons décrites; nous l'envisageons dans le chapitre qui suit.

CHAPITRE IV

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

A - MECANISME GENERAL DES DETERMINATIONS SATELLITES DES MALADIES

PANCREATIQUES

I - Les lésions viscérales ou systémiques, satellites des affections du pancréas que nous venons d'exposer doivent être en partie imputables à ce que certains appellent une "toxémie enzymatique" d'origine pancréatique. Apparemment, tout se passe comme si le pancréas, lors de certaines agressions, se transforme en glande endocrine temporairement hyperactive : quand le pancréas est lésé d'une façon ou d'une autre ou quand il ne peut plus excréter par le canal de Wirsung ses productions enzymatiques, essentiellement "exocrines" (les deux facteurs pouvant d'ailleurs se conjuguer) il déverse alors un flot d'enzymes dans le courant sanguin ou lymphatique.

Plusieurs remarques s'imposent cependant. En effet, ces enzymes ne semblent pas être "activés" en "mis en circulation" dans tous les cas de souffrance pancréatique. Tous les enzymes n'empruntent peut-être pas la voie sanguine ou lymphatique toujours simultanément. Par ailleurs, certains anti-enzymes naturels s'opposent sans doute dans certains cas à l'action de cette "toxémie enzymatique" (HAYACHI et Coll., 1966, PRETOLANI et GIRO, SKRZYDLEWSKI et Coll.). SHAFERNIKOV, sur une série comparative de plusieurs sujets atteints de pancréatites chroniques et de sujets sains, constate que plus la pancréatite chronique est grave, plus le taux d'inhibiteur trypsique sérique est diminué : les anti-enzymes ne peuvent donc plus s'opposer aux actions des enzymes. Enfin, on observe aussi, en dosant les enzymes sanguins lors d'affections pancréatiques des chiffres peu élevés ou même normaux dont il faut, comme le souligne CLOT, savoir interpréter la valeur, car le pancréas, source de ces enzymes, est presque totalement détruit.

Ces brèves considérations tendent à rendre partiellement compte des résultats parfois contradictoires de certains auteurs qui ont dosé les enzymes sanguins, humoraux ou tissulaires lors d'affections pancréatiques variées.

Quoi qu'il en soit, tous les enzymes (ou pro-enzymes) pancréatiques sont, à des degrés divers, mis en cause et il est bien difficile encore d'individualiser nettement les différents rôles attribués à tel ou tel enzyme; en effet, les enzymes pancréatiques sont loin d'être connus dans leur totalité et même si l'on connaît certaines de leurs actions, les enzymes se potentialisent mutuellement. Par ailleurs, cette action semble être fonction de divers facteurs locaux (pression, pH, présence ou absence de certaines substances, conditions vasculaires, etc...), régionaux ou généraux.

Certains enzymes, comme nous l'avons vu, que l'on peut croire d'origine uniquement pancréatique, existent "in situ" dans différents tissus; sont-ils d'origine pancréatique et "mis en réserve", là où l'examen les trouve où sont-ils sécrétés (ou "activés") par d'autres organes ou d'autres tissus ? Certains enzymes ne sont en effet qu'en partie d'origine pancréatique.

C'est dire que le mode de constitution des lésions et manifestations manifestement témoins d'une toxémie enzymatique est loin d'être élucidé.

Signalons que pour la plupart des auteurs, la présence anormalement abondante d'une activité amylolytique dans le sérum, certains tissus et divers liquides de l'organisme, si elle semble être évocatrice d'une souffrance pancréatique génératrice de bon nombre de désordres organiques, n'est en fait elle-même que le témoin de leur étiologie pancréatique; son rôle toxique semble être nul; mais on peut supposer qu'elle sert à "potentialiser" d'autres enzymes, qui eux, alors, engendrent diverses manifestations.

Il semble exister plusieurs modalités de transport des enzymes pancréatiques; de nombreux auteurs, (parmi lesquels PERRY, HATAND et Coll., HEGLER et¹/₄ Coll., BLAUVELT, BELSKY et Coll., COMFORT et Coll., OSBORNE, AUGER, JACKSON et Coll., SCHMID, WUKETITCH et Coll., KAYE, POPPER et NOCHELES) ont tenté d'élucider ce problème. En effet, il peut exister une issue par hyperpression ou par auto-digestion enzymatique du pancréas, et partant, transport par contiguité ou par voie mécanique directe (fistule pancréatico-pleurale, par exemple); un autre mode de sortie est une libération par voie vasculaire efferente et transport par voie lymphatique ou sanguine (ou les deux à la fois); certains se demandent si les enzymes sont transportés tels quels ou véhiculés par certaines protéines (MAISSE) ou par des embolies de cellules pancréatiques malades et hyperactives (HEGLER ou WUKETITCH); ces cellules métastasiantes étant d'ailleurs rarement retrouvées, car selon HEGLER (et Coll.), ces cellules s'auto-digèrent dans les tissus qu'elles agressent et où elles ne peuvent pas subsister. Ces recherches ont particulièrement été effectuées, à notre connaissance, à propos des cytotéatonécroses disséminées à distance.

II - En dehors du mécanisme enzymologique, il y a place pour d'autres facteurs : facteurs mécaniques, par exemple (consistance plus dure, volume anormalement augmenté et enserrant anarchiquement certains viscères, etc...).

III - Enfin certaines lésions satellites d'affections pancréatiques se rencontrant également au cours d'autres maladies relèvent de facteurs tout à fait extra-pancréatiques.

Nous nous limitons volontairement à quelques tentatives d'explications pathogéniques et la rapide revue de quelques théories qui va suivre ne prétend nullement expliquer complètement l'ensemble des mécanismes responsables des lésions.

B - AFFECTIONS PANCREATIQUES EN CAUSE

I - EXPERIMENTALEMENT, les pancréatites peuvent être réalisées par diverses techniques :

- injection sous pression de liquide dans le canal de Wirsung;
- différentes opérations, dont la ligature du canal de Wirsung, tendant à bloquer l'excrétion digestive du pancréas, ou à provoquer un reflux permanent dans les voies pancréatiques;
- injections de pancréozyme ou de sécrétine (expériences rapportées par GREEP par exemple ou dans la "Vie Médicale", Fév. 1969, n° 1,556-7);
- administration de diverses substances toxiques, comme l'éthionine, l'alcool éthylique (associée à une diète hypoprotidique), l'acide orotique (HERNANDEZ L. et Coll.), le saccharate oxyde ferrique, le galactose, ou le chlorure de cobalt;
- ischémie provoquée du pancréas;
- injection de trypsine active sous la capsule pancréatique, ou injections intra-veineuses ou intra-Wirsungiennes d'extrait ou de sucs pancréatiques (YOCOUB et Coll.);
- toute une série de diètes, comportant essentiellement une carence protéique, la méthionine étant un des acides aminés les plus importants;
- divers traumatismes mécaniques directs sur la glande (GREEP).

Les altérations histologiques des pancréatites expérimentales sont identiques à celles des pancréatites humaines; elles s'accompagnent des mêmes anomalies biologiques, en particulier de l'augmentation des taux sériques de divers ferments pancréatiques, tels que l'amylase, la lipase, diverses transaminases, la lactate déshydrogénase, la leucine aminopeptidase, des phosphatases et plusieurs autres ferments.

2 - EN PATHOLOGIE HUMAINE, on connaît plusieurs types d'affections, telles que les tumeurs du pancréas (bénignes ou malignes), les pancréatites aiguës (oedémateuses ou nécrotico-hémorragiques), chroniques (calcifiantes ou non, parfois kystiques ou pseudo-kystiques), quelles que soient leurs origines : bactériennes (Bacille de Koch), virales (polyvirus E. et M., virus des oreillons), secondaires à une compression extrinsèque (lithiase biliaire, cholécystite, tumeur du sphincter d'Oddi), toxiques (en particulier alcooliques ou post-thérapeutiques : chlorothiazide, corticoïdes (RIEMENSCHNEIDER et Coll.), psychosomatiques (TRIPP et Coll.), traumatiques (que le trauma soit accidentel ou post-opératoire (COFFEY, STEIN et Coll., IMMELMANN, LEGER et Coll., 1966, COWAN et Coll., MORELLI et Coll., LARROU, PARAF, HARDOUIN); enfin parfois il s'agit de pancréatites d'origine inconnue (que certains appellent "pancréatites autonomes"). Nous mentionnerons à part les pancréatites héréditaires.

taires (DAVIDSON et Coll., ADHAM et Coll.) et les pancréatites, éléments d'un syndrome ou d'une maladie plus vaste, comme la mucoviscidose, le syndrome de Zollinger-Ellison, la sarcoïdose ou un hyperparathyroïdisme; certains font de la pancréatite une complication possible d'une hyperlipémie préexistante. Enfin, certains tels COFFEY, constatent l'apparition d'un certain nombre de pancréatites aiguës pendant le dernier trimestre de la grossesse.

Dans notre matériel d'étude, nous avons relevé des tumeurs malignes, des pancréatites aiguës et chroniques, qu'elles soient traumatiques, toxiques ou d'une autre origine. Souvent d'ailleurs, histologiquement, les lésions tumorales et celles de pancréatite s'intriquent dans un même pancréas.

C - EXPOSE DE QUELQUES THEORIES ETIOPATHOGENIQUES

I - CYTOSTEATONECROSES DISSEMINEES

Nous groupons dans ce paragraphe les lésions où la cytotéatonecrose est essentiellement en cause, sans pour autant être l'unique facteur.

La cytotéatonecrose, qu'elle soit locale (tissus péri-pancréatiques), loco-régionale, abdominale, thoracique, osseuse, articulaire, nerveuse, musculaire ou sous-cutanée, bref, partout où existe du tissu adipeux, est essentiellement explicable par un mécanisme enzymatique.

Après les travaux de LANGERHANS (1890), FITZ, FLEXNER, NEAL et ELLIS, HEGLER, B BLAUVELT, PERRY, HATANO et Coll., PANABOKKE, VOGEL, BERTRAND et Coll., ROTHERMICH et Coll., FITZ PATRICK et Coll., SCARPELLI et de très nombreux auteurs, il est facile de redire que la ou les lipases sont les enzymes en grande partie responsables; ce ne sont pourtant pas les seuls ferments en jeu.

Il est classiquement admis que la lipase scinde les graisses neutres en acides gras et fonctions alcool du glycérol, lesquelles fonctions se combinent secondairement au calcium pour former des savons; ceci rend compte des différents aspects histologiques et chimiques précédemment décrits; par la suite, un processus fibreux cicatriciel peut intervenir. Beaucoup (AUGER par exemple) admettent que la cytotéatonecrose s'organise autour de vaisseaux lésés, la lipase traverserait ainsi la paroi vasculaire grâce à l'action combinée d'autres enzymes, peptidases, les kinines et certaines substances activatrices; les peptidases lysent la paroi vasculaire, les kinines provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire (RICH et DUFF, BLAUVELT, HARDOUIN, CHARLEUX et Coll.).

Cependant, si on admet avec certains auteurs (BRADY et Coll., BORGSTRÖM, BOYER et JUELIN) qu'une activité lipasique existerait physiologiquement dans le tissu adipeux, on peut imaginer que, sous l'effet combiné de plusieurs facteurs (induits ou non par la lésion pancréatique), tels que d'autres enzymes, certaines conditions vasculaires, des changements locaux physico-chimiques (altérations du pH, anoxie, pression anormale exercée sur certains tissus, comme nous allons le voir) la ou les lipases locales seraient activées ou que leur activité serait augmentée.

De nombreux auteurs se sont appliqués à reproduire des zones de cytotéatonecrose en montrant la responsabilité des enzymes pancréatiques. PAYER (et Coll.) produit des stéatonecroses sous-cutanées par injection intra-veineuse d'extraits hépatiques et étudie aussi les relations entre la cytotéatonecrose et les affections pancréatiques. OPIE provoque des stéatonecroses sous-cutanées, péri-cardiques ou "sous-pleurales" par ligature des canaux excréteurs du pancréas.

Dans ses célèbres expériences, PERRY reproduit des zones de stéatonécrose dans des tissus en relation étroite avec les vaisseaux lymphatiques, par lesquels il constate le passage des ferments pancréatiques, mais il ne retrouve pas la présence de ces ferments dans les zones de stéatonécrose sous-cutané. PANAPOKKE produit des lésions de stéatonécrose dans plusieurs aires graisseuses en y injectant directement des extraits pancréatiques; il essaye de différencier les rôles joués par les différents enzymes et conclue que la lécithinase pure ou la trypsine additionnée à l'alpha-amylase seraient surtout responsables des lésions observées.

Nous savons que souvent dans les cas cliniquement observés, la cytotéatonécrose, en particulier dans ses localisations sous-cutanées, atteint les points de pression avec le plus de prédilection; c'est un argument pour la théorie du trauma soulevée par BERNER et reprise par d'autres auteurs; BERNER observe chez une femme jeune, à la suite d'un coup reçu sur le sein, la constitution d'un hématome se transformant en quelques semaines en un nodule sous-cutané de stéatonécrose; le même auteur observe, 11 jours après avoir pincé la graisse inguinale de chats, l'apparition de petits amas de cytotéatonécrose régionaux situés cependant plus loin que les hématomes correspondant aux points de pression.

La cytotéatonécrose péripancréatique est très fréquemment rencontrée au cours des affections du pancréas, mais on est en droit de se demander pourquoi des lésions de cytotéatonécrose plus périphériques et étendues à tous les tissus graisseux ne se déclenchent pas toujours et simultanément dans toutes les affections du pancréas; de nombreux facteurs de "protection" interviennent sans doute, dont les substances à action anti-enzymatique, mais aussi d'autres éléments, comme les conditions vasculaires elles-mêmes plus ou moins influencées par certains enzymes, ou des perturbations hémodynamiques (où interviennent en partie les kinines). Ce problème du siège variable de la cytotéatonécrose est mal élucidé. BERNER pensait que l'artériosclérose obturait certaines voies artérielles et par là-même, favorisait électivement d'autres voies de passage; SCARPELLI invoque la possibilité de certaines perturbations hémodynamiques observées dans la pancréatite aiguë pour expliquer en partie la stéatonécrose de la moelle osseuse.

La cytotéatonécrose, en tant que mécanisme, n'explique sans doute pas complètement toutes les manifestations au niveau de la peau, des articulations, des muscles, du système nerveux et certaines fibroses abdominales.

Nous avons par exemple relaté un cas, celui de CHURCH, où les lésions cutanées, à l'histologie, ne correspondaient pas à une véritable cytotéatonécrose (il ne faut d'ailleurs peut-être pas rechercher de relation de cause à effet, les manifestations cutanées étant en ce cas une simple coïncidence à côté du cancer du pancréas; l'examen histologique a pu n'être également effectué qu'une fois, correspondant ainsi à un aspect débutant, et donc peu net, de cytotéatonécrose; nos lectures des cas de la littérature nous ont montré que ce n'est guère qu'à la "phase d'état" que le diagnostic histologique peut être sûr; de plus, c'est au clinicien de demander à l'anatomo-pathologiste de rechercher une éventuelle cytotéatonécrose.)

Les lésions articulaires, en particulier les épanchements synoviaux, que l'on n'examine pas toujours cliniquement, ne sont peut-être au début que des réactions inflammatoires simples, à diverses substances (autres que les lipases) induites ou produites par le pancréas malade. La drypsine joue sans doute un rôle qui reste à préciser dans les espaces synoviaux, comme le suggère l'observation I du Docteur MORIN.

Les manifestations osseuses peuvent-elles relever d'un autre mécanisme que la stéatonecrose de la moelle osseuse ? Pour l'observation un peu particulière de LAMOTTE-BARRILLON (et Coll.), il s'agissait d'une ostéomalacie due à une pancréatite calcifiante et guérie par l'administration de vitamines D2 et A. Rappelons que décalcification osseuse et stéatonecrose sont liées : en effet la fixation de calcium sur les acides gras entraîne un appauvrissement calcique osseux. Les lésions osseuses qui accompagnent les pancréatites calcifiantes secondaires à une hyperparathyroïdie sont directement liées à cette dernière. Enfin, les réactions ou décollements périostés que l'on observe parfois correspondent-ils à un processus cytotéatonecrotique ? C'est peu probable.

Les lésions musculaires sont, elles aussi, difficiles à interpréter par un mécanisme univoque. Dans le cas de LIEVRE (et Coll.), la biopsie montre une atrophie musculaire histologique marquée, avec disparition progressive du tissu adipeux, faisant place à une sclérose. Dans l'observation de LEGER (et Coll.) il existe une nécrose des fibres musculaires.

Dans nombre d'autres observations, une perte de poids avec atrophie musculaire globale est constatée cliniquement sans autres examens; la fonte musculaire est d'ailleurs l'apanage des maladies cachectisantes. Mais si la disparition du tissu graisseux interstitiel entourant les fibres musculaires paraît pouvoir relever légitimement d'une attaque par les lipases, la nécrose de la fibre musculaire même est peut-être due à l'action des peptidases. Déjà en 1936, RICH et DUFF estimaient que la nécrose de la media vasculaire était l'oeuvre de la trypsine; nombres d'auteurs, dont MALISSE ou KAYE, considèrent les peptidases comme responsables de certaines perforations diaphragmatiques. RIVES et LARDENNOIS soulignent également le rôle agressif de ces enzymes.

Les manifestations nerveuses sont, surtout depuis les travaux de ROTHERMICH (et Coll.) VOGEL et BERTRAND (et Coll.) souvent admises comme conséquence de l'attaque myélinique disséminée par les ferments "pancréatiques", et plusieurs auteurs traitent des "encéphalopathies pancréatiques" par les anti-enzymes avec succès. S'agit-il uniquement d'une démyélinisation dont la lipase est responsable? Outre les autres enzymes pouvant également intervenir, directement ou indirectement, on peut incriminer d'autres mécanismes, tels que l'intoxication éthylique, qui est souvent la cause d'une pancréatite et suffit peut-être à elle seule pour expliquer certains tableaux neurologiques, qu'ils soient centraux ou périphériques (COFFEY); les hémorragies ou les oedèmes cérébraux (dont l'origine peut être pancréatique (HAYASCHI et Coll.), peuvent aussi rendre compte de certains troubles neurologiques et entraîner la mort. Rappelons le cas de TRIPP (et Coll.) où les épisodes de pancréatite aiguë sont considérés comme des réactions psychosomatiques et cèdent à une psychothérapie.

Les crises de tétanie semblent, d'après les articles et études de LIPP (et Coll.) WILLIS ou GRENIER (et Coll.) être dues à la chute de la calcémie (elle-même conséquence probable de la fixation calcique dans les zones de cytotéatonecrose), et surtout à la chute du taux de magnésium sanguin.

Enfin, les fibroses, en particulier les fibroses abdominales, sont-elles toujours le témoin, en tant que tissu cicatriciel, d'une cytotéatonecrose antérieure ? Nous pensons à la mésentérite rétractile, évolution de la panniculite mésentérique et aux fibroses rétropéritonéales, termes d'une lipodystrophie rétropéritonéale. On sait que SHAFIROFF, cité par PARAF (et Coll.) a pu produire, sur la suggestion de DOUBLET, des lésions du tissu graisseux et de la fibrose par un écoulement lent du suc pancréatique dans l'espace rétropéritonéal. Ne peut-on cependant imaginer la fibrose de certains organes ou tissus comme terme d'une réaction inflammatoire plus banale à une irritation mécanique (compression, par exemple) ?

Quant aux fibroses hépatiques, elles sont également les éléments histologiques d'une cirrhose, assez souvent satellite d'une affection pancréatique, surtout en cas d'intoxication éthylique.

II - MANIFESTATIONS PLEURO-PULMONAIRES

Il n'est pas toujours aisé de savoir dans quelle mesure les lésions pleuro-pulmonaires sont d'origine pancréatique, même quand coexistent les deux maladies.

Trois grandes sortes de mécanismes étiopathogéniques peuvent être invoqués, à savoir l'irritation mécanique ou infectieuse de voisinage, l'hypertension portale et un mécanisme enzymatique.

1.- L'irritation mécanique ou infectieuse de voisinage, sous-diaphragmatique, finit par irriter le thorax; le pancréas malade se comporte un peu comme un abcès sous-phrénique et provoque des réactions pleuro-pulmonaires; ceci rend compte de ces épanchements pleuraux appelés "non spécifiques", car ils sont très pauvres en enzymes pancréatiques (il est difficile (MAISSE) de les distinguer d'épanchements survenant au cours d'autres maladies : cancers, leucémies, maladies de Hodgkin, où le taux d'amylase pleurale est très modéré (HALLARSTEN).

2.- Hypertension portale

Ce mécanisme, selon MAISSE, pourrait expliquer certains épanchements pleuraux.

(Rappelons aussi que PERRY, après avoir injecté de la pancréatine dans la cavité péritonéale de rats, constatait un blocage des lymphatiques médiastinaux et l'apparition d'un épanchement pleural.)

3.- C'est le mécanisme enzymatique qui retient le plus souvent l'attention, quel que soit le mode d'action et de transfert des enzymes pancréatiques. MAISSE, LIPP (et Coll.) KAYE ont avec nombre d'auteurs analysé ce problème.

Parmi les principaux enzymes en cause (l'amylase n'ayant qu'un rôle de témoin de l'activité pathologique du pancréas et non un rôle agressif), citons les lipases, les enzymes protéolytiques et les plasmakinines.

Parmi les différents mécanismes et voies de transport des enzymes, on peut distinguer :

a) l'irritation chimique du diaphragme, puis trans-diaphragmatique par les ferments pancréatiques par contact direct;

b) le transport sanguin des enzymes; pour KAYE, cette théorie se base sur des constatations anatomiques comme celles de BALSER, en 1882, ou de HART, en 1904, le premier décrivant des nécroses graisseuses de la moelle osseuse et de la graisse péricardique, le deuxième des cytotéatonécroses de la graisse péri-oesophagienne, diaphragmatique, de la plèvre pariétale et de certaines zones sous-cutanées.

Les travaux de PAYER et MARTINA vont dans le même sens : ces auteurs produisent expérimentalement des nécroses graisseuses sous-cutanées par injection intra-veineuse de débris pancréatiques. SCHIEPATTI et VERNENGO produisent des épanchements pleuraux par injection intra-veineuse ou dans les tissus rétro-péritonéaux, d'enzymes pancréatiques; pour utiliser la voie intra-veineuse avec succès, ils doivent employer des taux élevés d'enzymes qui provoquent de plus la mort rapidement.

Pour MAISSE comme pour KAYE, cette voie de diffusion sanguine n'est qu'une voie mineure, d'abord parce que les taux enzymatiques sont plus élevés dans le liquide pleural que dans le sérum, et que ce mode de transfert n'explique pas la prédominance gauche des épanchements.

c) nouvement direct du liquide de l'abdomen vers le thorax, par diverses manières :

- soit par transfert fluide à travers les hiati naturels (JONES, CLAUSS et Coll., MOREAUX et Coll.);

-- par perforation diaphragmatique par un pseudokyste pancréatique, où intervient un processus protéolytique agressif (MAISSE); cette théorie est supportée par GOLPMANN (et Coll.), HUNT, BERGMANN (et Coll.), DIGNAN, CLOT (p.1272), qu'il s'agisse d'une fistule dans les bronches ou dans la plèvre;

- enfin la voie lymphatique, théorie retenant l'attention de nombreux auteurs. KAYE rappelle les considérations de BIZZOZZERO (et Coll.) en 1876, les expériences de CUNNINGHAM en 1922, puis de LEMON (et Coll.), MENVILLE (et Coll.), PERRY ou DUMONT. Mentionnons ici les travaux d'HATANO (et Coll.) tendant à prouver que la dissémination par voie lymphatique est plus rapide que celle utilisant la voie sanguine (cas de MEIGS et Coll.). Les dispositions anatomiques expliquent plus facilement la plus grande fréquence des épanchements gauches dans les voies utilisant le passage le plus direct entre la cavité abdominale et le thorax.

On n'est d'ailleurs pas absolument certain de la façon dont les enzymes passent dans la cavité pleurale en utilisant les vaisseaux lymphatiques sub-pleuraux, mais il est possible que pendant les mouvements respiratoires, des espaces entre les cellules mésothéliales se produisent par écartement mécanique (ALLEN et WOGT); les enzymes, selon KAYE, peuvent aussi atteindre la cavité pleurale simplement en causant une intense inflammation chimique des parois lymphatiques traversés par les ferments, parois dont la perméabilité se trouve alors augmentée.

Par ailleurs, une inflammation et une stéatonecrose intra et péri-lymphatique provoqueraient une obstruction lymphatique tendant à faciliter le passage de liquide et d'enzymes dans l'espace pleural. COURTICE et STEINBECK, en ligaturant les lymphatiques rétro-sternaux chez des rats ascitiques, provoquent des épanchements pleuraux.

Les kinines et les peptidases irritent et lèsent les parois vasculaires ou augmentent leur perméabilité; puis les ferments protéolytiques digèrent le parenchyme pulmonaire (DIGNAN). MAISSE incrimine l'alpha-chymotrypsine, les collagénases, l'élastase, qui sont très destructrices; cet auteur estime que la présence de cellules mésothéliales à aspect vacuolaire (que nous avons rencontrées dans notre obs.III) serait le propre des épanchements dus à l'action protéolytique de la trypsine. Nous nous étions demandé si les cellules "en bague à châton" du liquide pleural n'auraient pas un rapport avec les mastocytes, lesquels contiennent, entre autres substances, une trypsine. BRUN (et Coll.) mettent plus particulièrement l'élastase en cause, et constatent chez certains malades pancréatiques atteints d'affections pulmonaires une augmentation du pouvoir anti-élastasique du sérum. La lipase est également en cause, puisqu'on a constaté histologiquement l'existence de zones de cytotéatonecrose pleurales; HART, OPIE ou HAAS décrivent même des zones de cytotéatonecrose "sous-pleurales"; d'autres auteurs, assez nombreux, décrivent des nodules pulmonaires secondairement calcifiés (AUGER) sans en expliquer la genèse. Le compte-rendu anatomique de notre 4^e observation décrit des petits nodules blanchâtres au niveau du lobe de Nelson gauche et une cavité optiquement vide au niveau de la lingua.

Certains, comme ARMSTRONG (et Coll.) ou BRADY (et Coll.) laissent supposer l'existence d'une lipoprotéine-lipase pulmonaire chez l'homme. S'agit-il d'un enzyme "de passage" ou produit par les tissus pulmonaires? Le poumon normal ne contient en principe pas de graisse, mais on connaît sa faculté lipophagique dans certains cas: ADLER (et Coll.), cités par ARMSTRONG, décrivent ces cas d'embolies pulmonaires graisseuses au cours de fractures osseuses accompagnées d'une élévation de l'activité lipasique du sérum. Les travaux de NEMERSON montrent que les protéines tissulaires du poumon ont une affinité particulière vis-à-vis de certains phospholipides.

Rappelons également le cas troublant d'ARNOLD et BAINBOROUGH ou, au sein d'une "maladie de WEBER-CHRISTIAN généralisée", les poumons sont le siège de multiples indurations pulmonaires non friables, correspondant microscopiquement à ce que les auteurs appellent une lipogranulomatose pulmonaire, où il existe des lipophages dans les alvéoles et les parois alvéolaires; le pancréas est intact à l'autopsie, ce qui suggère à OSBORNE la réflexion suivante: peut-être

le pancréas avait-il été le siège d'un dysfonctionnement passager, et pouvait donc avoir été responsable de ces lésions, même si à l'autopsie, il était normal. Il est tentant de penser, dans certains cas, non seulement à l'action destructrice des peptidases et d'autres enzymes, mais à une éventuelle cytotéatonécrose pulmonaire; même si le poumon ne contient pas de graisses, ne peut-on imaginer que des graisses, souvent trop abondantes dans le sérum des malades atteints d'une affection pancréatique, se fixent sur le poumon et que, secondairement, une cytotéatonécrose du parenchyme pulmonaire "colonisé" se déclenche ?

Quel que soit le mécanisme de cette agression des poumons par le pancréas (agression mécanique ou enzymatique), on se trouve devant un tableau de broncho-pneumopathie ou de pleurésie, parfois des deux.

Une surinfection est possible. Exemple, notre observation IV où les examens trouvent des entérocoques et du paracôlon aérobacter. Dans l'observation de KAYE, à la suite d'une fistule entre la plèvre et la bronche, on retrouve du staphylocoque doré; il s'agit alors, semble-t-il, d'une surinfection secondaire, le phénomène primitif étant l'agression du poumon ou de la plèvre par le pancréas.

Les expectorations hémoptoïques semblent relever à la fois d'une lésion pulmonaire, d'une atteinte générale du lit vasculaire et d'un trouble de la coagulation.

III - EPANCHEMENTS PERITONEAUX

Dans les pancréatites aiguës, l'épanchement réactionnel séro-sanglant s'explique en grande partie par l'irruption de ferments pancréatiques hors des canaux glandulaires (LEGER et Coll., 1962), par ouverture au péritoine du pancréas, siège de phénomènes de nécrose qui débordent largement la glande.

L'interprétation de l'ascite comme complication des pancréatites chroniques n'est pas univoque; l'atteinte hépatique, voire la cirrhose, fréquemment rencontrées au cours des affections du pancréas, les troubles de l'équilibre protidique peuvent suffire à expliquer la constitution d'un épanchement. Un cancer du pancréas peut également s'accompagner d'une ascite. LEGER (et Coll. 1962) estime en outre que les poussées inflammatoires d'une pancréatite chronique peuvent entraîner une pyléphlébite de l'axe spléno-portal et l'hypertension portale est responsable de l'ascite. Les auteurs citent également SCHMIDT et WHITEHEAD qui pensent que le blocage des lymphatiques abdominaux associés à l'irritation péritonéale secondaire à la nécrose adipeuse entraînent également une ascite.

IV - LES LESIONS HEPATIQUES des affections pancréatiques n'ont pas un mécanisme univoque.

La pancréatite peut-être à l'origine d'une cirrhose cholestatique.

Il existe parfois des zones de cytotéatonécrose hépatique, dont nous connaissons le mécanisme enzymatique.

On a aussi invoqué un facteur lipocœle, d'origine pancréatique, dont la carence provoque une stéatose hépatique.

La cirrhose ou la stéatose peuvent être, dans bon nombre de cas, rapportées à l'intoxication éthylique, responsable également de la pancréatite.

V - MANIFESTATIONS HÉMORRAGIQUES

Les ferments pancréatiques, trop abondamment déversés dans le sang, les expliquent en grande partie.

Nous avons vu qu'à côté des thromboses, il existe aussi des signes humoraux d'hypocoagulabilité, accompagnés ou non de syndromes hémorragiques. Mme BOUSKELASWERTLING s'était déjà penchée sur ce paradoxe, et rapportait la théorie de LASCHE et MAC CABE, selon laquelle un ferment protéolytique active la formation de thrombine à partir de la prothrombine, puis détruit cette thrombine nouvellement formée; ce phénomène, si le taux de trypsine circulante est élevé, s'effectue beaucoup plus vite que la fabrication de prothrombine par le foie, ce qui rendrait compte et de l'augmentation du temps de Quick, et de l'augmentation du temps de coagulation, LANCHANTIN (et Coll.) plus récemment, font des expériences en ce sens, afin de prouver l'action "anti-thrombine" de la T.B.M. (Trypsin-Bonding-Macroglobulin) La trypsine serait donc, par son action anti-thrombine, responsable d'un trouble de la coagulation pouvant à lui seul entraîner un syndrome hémorragique.

L'élastase a une action fibrinolytique (PRETOLANI et Coll., RINDERKNECHI et Coll.).

On sait aussi que les peptidases pancréatiques attaquent de nombreux tissus et en particulier les parois vasculaires, ce qui explique aussi certaines hémorragies. Le système des kinines, dans un certain nombre d'états pathologiques, dont les pancréatites aiguës, aurait, outre son rôle vaso-actif connu, une action également fibrinolytique (BACK).

Par ailleurs, les altérations hépatiques, coexistent souvent avec les affections du pancréas, facilitent aussi certains troubles de la crase sanguine.

Enfin, d'autres facteurs, d'ordre plus mécanique, peuvent provoquer une hémorragie digestive, par exemple (DE GRANCIANSKY et Coll., HARDOUIN, CLOT) : gastroduodénite, hypertension portale localisée par compression ou thrombose de la veine splénique, rupture d'un pseudo-kyste, d'un abcès, fistule digestive d'origine calculueuse, compression ou lyse de certains organes ou vaisseaux par une tumeur pancréatique envahissante (où les enzymes doivent également exercer leur action destructrice).

HAYASCHI (et Coll.) suggèrent dans leur observation que l'hémorragie cérébrale de leur malade est, pour une part, due à une hypertension vasculaire d'un mécanisme assez particulier : les histiocytes rénaux, dans les aspects mésangiaux des glomérules rénaux, bourrés de lipides, en seraient responsables.

VI - MANIFESTATIONS VASCULAIRES

Là aussi, les mécanismes enzymatiques jouent un rôle déterminant.

Dans sa thèse de 1959, Madane BOUSKELA-SWEELING, en reprenant les arguments de RICH et DUFF, de BLAUVELT et de BIGGS, expliquait les lésions vasculaires par l'action protéolytique des enzymes pancréatiques, qui attaquent les parois vasculaires, les nécrosent (argument repris par COFFEY) et causent la formation d'un thrombus, par action simultanée sur le sang et les parois vasculaires. Plus récemment, BRUN (et Coll.) rappelle les travaux histochemiques révélant qu'un complexe élastique à action protéolytique produit une dégradation de la fibre élastique de la paroi artérielle, favorisant ainsi l'apparition d'un athérome. PRETO-LANI (et Coll.) attribuent également au complexe élastases une part de responsabilité dans la constitution de l'artériosclérose, la lésion primitive de la paroi artérielle étant une des causes du dépôt lipidique. L'artériosclérose est elle-même source de thromboses.

Des facteurs d'ordre purement mécanique provoquent aussi des lésions pariétales; elles sont, quels que soient leur type et leur étiologie, à l'origine d'une pathologie très étendue; citons entre autres les hémorragies par perforation vasculaire, l'infarctus des différents organes, les inflammations vasculaires du type phlébite, endartérite oblitérante, les thromboses vasculaires des membres ou des vaisseaux spléniques. (Signalons que certains, comme DRELLINGS et Coll., estiment que les atteintes vasculaires constatées pourraient être la cause et non la conséquence de l'affection pancréatique).

En ce qui concerne les atteintes cardiaques, rappelons les statistiques de BURN, cité par LEGER (et Coll. 1968), qui constate à l'autopsie de sujets de tous âges, décédés de pancréatites aiguës, un nombre important d'atteintes cardiaques associées, dont 30% d'infarctus récents. D'autres auteurs, tels LEVY, WEBER et WECHMAN, ou HUCH, insistent également sur les relations entre les pathologies cardiaques et pancréatiques et soulèvent diverses hypothèses : atteinte directe du cœur par les ferments pancréatiques, insuffisance circulatoire coronarienne due directement aux enzymes (théorie d'autant plus convaincante que la thérapeutique "anti-enzymes" (Zymofren, Iniprol) améliore très vite ces troubles alors que le taux sanguin d'enzymes est encore élevé) ou au contraire anoxémie du parenchyme pancréatique due à l'infarctus coronarien. LEVY (1968) insiste sur la détection d'une pancréatite latente au cours d'une angine de poitrine par le dosage de lipase sérique.

VII - LES ANOMALIES DES LIPIDES SANGUINS

Souvent rencontrées lors des affections pancréatiques, elles sont très diversement interprétées. Pour les uns, tels CLASSEN (et Coll.), la pancréatite est une complication d'une hypolipémie préexistante; pour d'autres, tels LEVY, l'hyperlipémie est induite par le dysfonctionnement pancréatique. Ce problème encore complexe, est lié à celui de l'artériosclérose et les altérations observées dépendent de l'état des fonctions hépatiques. Rappelons les études faites par

KESSLER (et Coll.) prouvant de façon très nette que dans certains cas (leur observation est celle d'une pancréatite alcoolique aiguë), il existe un facteur inhibiteur de la L.P.L. (lipo-protéine-lipase) et que dans d'autres cas il se produirait une mobilisation de triglycérides ou un complexe anormal "lipo-protéine-triglycéride" à partir du tissu adipeux; (il est admis maintenant que le tissu adipeux a une fonction de liposynthèse et de lipolyse (BOYER et Coll.). Ce complexe extrait du sérum et du liquide pleural, est différent physiquement et chimiquement des graisses normales, il est insensible à la L.P.L. et il n'existe que pendant l'épisode aigu de pancréatite; il disparaît ensuite, car les graisses sériques de la même malade, étudiées par la suite, sont normales; KESSLER (et Coll.) pensent que la pancréatite aiguë peut produire ou aggraver l'hyperlipémie. (On sait aussi que l'absorption d'alcool augmente le taux de lipides circulants). BRAUNSTEINER insiste sur la difficulté du problème et estime qu'il faut suivre longtemps les malades pour surveiller vraiment le métabolisme de leurs triglycérides; beaucoup d'auteurs, en effet, imposent une carence alimentaire stricte à leurs patients, ce qui fait baisser le taux des triglycérides plasmatiques; mais sitôt la diète interrompue, l'hyperlipémie réapparaît, ce qui n'est pas le cas de la malade suivie par KESSLER (et Coll.). Dans notre matériel d'étude, les cas où la lipidémie était abaissée étaient ceux de malades déjà cachectiques.

L'intérêt de cette discussion étiologique, malgré sa complexité et la multitude de recherches qu'elle impose, est évidente, car une thérapeutique médicamenteuse visant à diminuer le taux de lipides combinée à l'administration de certaines graisses (chaînes moyennes) ou à la carence stricte en lipides prévient ou peut guérir certaines pancréatites.

Enfin, dans l'observation I du Docteur MORIN et dans celles d'HAYASCHI (et Coll.) et de LEVY (et Coll.) les bêta-lipo-protéines sont élevées; or les travaux d'auteurs tels que SKRYDLEWSKI (et Coll.) ou PRETOLANI (et Coll.) tendent à prouver que ces molécules auraient une action antagoniste vis-à-vis de certains enzymes protéolytiques; en particulier de la plasmine, de l'alpha-chymotrypsine, de la trypsine et du complexe élastases. Ces lipo-protéines auraient donc un rôle "anti-enzyme" témoin de la lutte de l'organisme contre la toxémie enzymatique.

VIII - LES ANOMALIES DES PROTIDES SANGUINS

Nous avons constamment retrouvé une augmentation du taux des alpha-2-globulines; or il semble bien que l'un des enzymes du système des kinines, la kallidone, soit libérée par un ferment pancréatique, la kallikréine, dont l'action s'exerce sur une alpha-2-globuline (MAISSE). Pour HARDOUIN, les différentes kinines dérivent d'un précurseur, la kininogène plasmatique, qui est une alpha-2-globuline, laquelle est activée en kinines par plusieurs facteurs, dont la kallipréine.

Par ailleurs, dans les alpha-2-globulines de l'électrophorèse courante, se trouvent des macroglobulines; or certaines alpha-2-globulines transporteraient un ferment trypsique et les auteurs anglo-saxons emploient volontiers l'expression S.T.B.A. (Serum Trypsin Binding Activity) ou T.B.M. (Trypsin Binding Macroglobulin) (LANCHAMPIN et Coll.) SVARTZ (et Coll.) concluent à l'existence d'une

macroglobulinémie importante et peut-être spécifique au cours de la pancréatite chronique. En résumé, la macroglobulinémie alpha-2 serait le témoin d'une augmentation du taux sérique des enzymes tryptiques et aussi résulterait d'un complexe formé par une amylase et une immuno-globuline.

Nous avons également constaté parfois l'augmentation du taux des bêta-globulines; dans notre observation III, cette élévation se produit pendant un épisode aigu de pancréatite accompagné d'ascite, d'épanchement pleural, de manifestations ostéo-articulaires et d'une éruption de nodosités sous-cutanées de cytotéatonecrose; or GOMTZ (et Coll.) trouvent qu'une fraction des iso-amylases humaines du sérum migre dans la zone des bêta-2-globulines (électrophorèse sur milieu agar). Est-il permis de penser que cette augmentation peut-être le témoin d'une élévation du taux sérique d'amylases au cours d'une poussée de "toxémie" ?

Nous avons déjà mentionné, au paragraphe consacré aux lipides, la signification possible de l'élévation du taux des bêta-lipo-protéines.

Nous nous limitons volontairement dans ce domaine de biochimie pathologique, mais il semble bien que les variations de taux de certaines fractions électrophorétiques du sérum correspondent à des variations du taux de certaines enzymes pancréatiques ou à l'apparition de chaînes anormales provoquée par le taux trop important de ces ferments.

IX - LES TROUBLES DE LA CALCÉMIE

Nous avons vu qu'une hypercalcémie est à relier à une hyperparathyroïdie concomitante. La calcémie, pour de nombreux auteurs, est souvent abaissée, et sa chute importante serait de mauvais pronostic, en particulier pendant les premiers jours de l'accès aigu d'une pancréatite (LIPP et Coll., CLOT, GRENIER et Coll., LEGER et Coll., 1968).

LIPP, WILLS et MALLET-GUY voient dans l'hypocalcémie une relation directe avec les lésions de cytotéatonecrose : les acides gras, en se combinant au calcium pour former des savons, feraient baisser le taux de calcium sanguin. GRENIER (et Coll.) estiment que la chute de la calcémie est liée à la fixation du calcium au niveau des nécroses tissulaires et de l'hématome péripancréatique : chez une de leurs malades, les taches de cytotéatonecrose contenaient 153 mg de calcium pour 100g de tissu. La baisse de la calcémie s'explique aussi par une malabsorption digestive (STEYN et Coll.)

X - ABAISSSEMENT DU COMPLEXE PROTHROMBIQUE

Nous avons vu au chapitre des manifestations hémorragiques que cet abaissement serait encore une conséquence de la trop grande abondance d'un ferment protéolytique; cet enzyme catalyserait la formation de thrombine aux dépens de la prothrombine, puis détruirait cette thrombine, cette réaction se produisant, par excès de cette peptidase, beaucoup plus vite que la fabrication de prothrombine par le foie.

Plusieurs enzymes pancréatiques interviennent donc dans la genèse de certaines des manifestations anatomo-cliniques ou humorales survenant au cours des affections pancréatiques, cette action se combinant d'ailleurs à d'autres facteurs généraux ou locaux.

La compréhension de ces mécanismes est devenue plus actuelle et plus nécessaire avec l'avènement des thérapeutiques du type Iniprol ou Zymofren; en effet, ces médicaments, comme le remarquent plusieurs auteurs, concourent à supprimer souvent les manifestations générales des pancréatites, elles ne peuvent empêcher le développement de phénomènes locaux, par exemple l'évolution d'une nécrose; s'il y a donc maintenant moins de morts immédiates dans les pancréatites aiguës, il y a davantage de complications à distance.

Nous avons vu que le pancréas n'est pas toujours, à lui seul et directement responsable des manifestations dites de toxémie pancréatique que nous avons passées en revue.

Il est encore plus troublant de constater l'existence de certains tableaux évocateurs d'une souffrance pancréatique et où le pancréas est intact : c'est le cas d'ARNOLD (et Coll.) où la vérification montre "un syndrome de WEBER-CHRISTIAN" généralisé à de nombreux tissus et un pancréas intact; ce qui inspire d'ailleurs à OSBORNE la réflexion que ce pancréas avait pu être passagèrement le siège d'un dysfonctionnement responsable des lésions observées, tout en étant normal à l'autopsie. ARNOLD et Coll. citent les expériences de DURAN-REYNOLDS en 1946, qui provoque des lésions de "lipogranulomatose" en injectant à des lapins diverses substances, des virus et des bactéries. PARAF (et Coll.) rappellent deux cas où le pancréas était normal lors de panniculites mésentériques ou d'une lipodystrophie rétropéritonéale (CABANNE et Coll., OGDEN et Coll.).

Enfin, pour WEBER et WEGMANN, l'augmentation du taux sérique de lipase n'est pas absolument pathognomonique d'une souffrance pancréatique, puisqu'elle se rencontre dans l'insuffisance rénale.

Il est communément admis que le pancréas a une sécrétion exocrine digestive et une sécrétion endocrine (glucagon et insuline); en fait, il semble que ses fonctions soient beaucoup plus étendues tant à l'état physiologique que lors d'une agression de l'organisme. Son rôle endocrine et son pouvoir synthétisant de certaines substances, la créatine par exemple (KOSZALKA), sont et continueront sans doute d'être l'objet d'études plus poussées.

CHAPITRE V

=====

THERAPEUTIQUES ACTUELLES

Compte tenu de leur mécanisme physiologique, les manifestations satellites des affections du pancréas sont théoriquement justiciables d'un traitement chirurgical, médical ou combiné, qui, dirigé sur la maladie pancréatique, serait susceptible d'influencer ses complications.

A - TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il s'agit des interventions dirigées contre la lésion pancréatique lorsqu'elle est précisée. Il compte des réussites, comme dans les deux cas de MULLINS (et Coll.) où il s'agit dans un cas de pancréatite obstructive secondaire à un écrasement sur le volant d'une automobile, et dans autre, d'une lithiasc cholédocienne compliquée de pancréatite; la sanction chirurgicale, en supprimant les lésions pancréatiques obstructives, est suivie de la rapide disparition de diverses manifestations, telles les nouures cutanées, les manipulations articulaires, l'ascite ou l'épanchement pleural gauche. Dans l'observation de Madame BOUSKELA-SWERLING, les lésions humorales, les manifestations cutanées vasculaires et l'ascite disparaissent après le drainage du kyste pancréatique et la pose d'une sonde biliaire. Revu trois mois après, le malade se portait bien.

En outre, la chirurgie, en traitant l'affection pancréatique (ou sa cause) peut simultanément prévenir certaines complications ou améliorer leur évolution; nous pensons en particulier aux manifestations de compression (thromboses spléniques, hémorragies digestives), à la prévention de l'ouverture d'un kyste à la plèvre, à l'amélioration de l'état du foie, à l'hypercalcémie des hyperparathyroïdies, ou encore à certaines ascites (LEGER et Coll. 1962).

Dans d'autres cas, la tentative chirurgicale est un échec. Dans notre observation personnelle I, on assiste même à une nouvelle efflorescence de lésions cutanées après l'intervention, qui consiste en une kysto-jéjunostomie, une cholécystostomie et un drainage par lame sous-hépatique; il apparaît de plus un ictère, une thrombose veineuse des membres inférieurs; le syndrome humoral s'aggrave également : on assiste à une remontée de l'amylasémie, atteignant 1664 U.S. quatre jours avant le décès; le taux d'amylase ascitique atteint 820 U.S.; l'index prothrombique s'abaisse, oscillant entre 18% et 50%.

Dans l'observation de la jeune malade de LEGER (et Coll. 1966), malgré le drainage du kyste et les incisions évacuatrices des collections para-articulaires, un de ces épanchements de reforme et la malade succombe quelques jours

après l'intervention abdominale. Dans le cas de BELSKY (et Coll.) une extension des des nouures fait suite à la pancréatico-duodénectomie visant à traiter le cancer du pancréas.

Enfin, dans un certain nombre de cas, il est difficile d'apprécier l'effet de la thérapeutique chirurgicale; ainsi, dans notre observation III, si le drainage du kyste pancréatique et la cholécotomie sont sans doute responsables de la survie du malade (depuis plus de quatorze ans), cette intervention n'a probablement eu aucun effet sur les manifestations extra-pancréatiques, qui avaient disparu avant l'opération.

B - TRAITEMENT MEDICAL

1.- Les anti-enzymes

L'emploi de ces médicaments vient naturellement à l'esprit lorsque l'on est en présence de symptômes apparemment imputables à une toxémie pancréatique. Les trois femmes traitées par STEINBERG et JONES par les anti-enzymes ont vu leurs nodules sous-cutanés de cytostéatonecrose et leurs manifestations articulaires disparaître. La jeune malade d'IMMELMANN (et Coll.) qui guérit est considérée comme un succès du Zymofren. Les encéphalopathies pancréatiques (GAULTIER) guérissent parfois avec les anti-enzymes. LEVY (et Coll.) traitent avec succès par les anti-ferments et les antibiotiques une pancréatite aiguë stéatonecrotique accompagnée de troubles importants de la repolarisation gauche; ces auteurs rappellent que SOTGIU et ARTUSO traitent en 1963 avec succès 30 cas d'infarctus du myocarde : les anti-enzymes entraînent une sédation radicale de la douleur, fut-elle excruciante; dès suspension des anti-enzymes, la douleur récidive.

Dans d'autres observations, l'administration d'anti-enzymes s'est avérée totalement inefficace sur les manifestations graves de toxémie; c'est le cas de nos observations I et II; le premier malade présente des déterminations cutanées, articulaires, osseuses et des épanchements de séreuses résistant d'abord aux anti-enzymes seuls, puis à la sanction chirurgicale associée au Zymofren; nous venons de voir que les données biologiques s'aggravaient parallèlement aux signes cliniques. Chez le malade de l'observation II, les manifestations cliniques (nouures sous-cutanées, épanchements pleural et ascitique) ne cèdent pas à l'administration de Zymofren, puis d'Iniprol, si les taux d'amylase et de lipase dans le sérum, l'épanchement pleural et l'ascite s'abaissent momentanément sous l'influence du traitement, une nouvelle aggravation de la pancréatite emporte le malade rapidement.

Les anti-enzymes, en particulier le Zymofren, s'opposeraient au choc, aux manifestations hémorragiques, à l'action de divers enzymes, dont les kinnines et les peptidases, et auraient des effets assez complexes sur la coagulation: activant et inhibant la plasmine, s'opposant à la fibrinolyse, mais aussi à la thrombine, à la thromboplastine, aux facteurs V et XII de la coagulation.

La tendance actuelle est de considérer que les anti-enzymes ont surtout une action prophylactique, générale et anti-choc, mais que leur effet sur les

lésions organiques constituées n'est pas très important, à quelques exceptions près. HAISSE estime que la thérapeutique "anti-enzyme" ne serait utile que pour prévenir, par exemple, un épanchement pleural, mais celui-ci étant constitué, cette thérapeutique n'aurait qu'une action limitée, car les phénomènes purement enzymatiques cèdent rapidement la place à des phénomènes banalement inflammatoires. (Et on sait qu'avec ou sans thérapeutique médicale symptomatique, bon nombre d'épanchements pleuraux guérissent seuls, sauf s'il existe une surinfection secondaire).

En prolongeant certaines pancréatites aiguës où le décès ne survient plus aussi vite qu'autrefois, les anti-enzymes, dans une certaine mesure, permettent, comme le soulignent de nombreux auteurs, l'observation de ces complications à distance que l'on voit maintenant beaucoup plus souvent.

2.- Autres médications

ARNOLD (et Coll.) citent certaines substances qui auraient guéri certaines "maladies de WEBER-CHRISTIAN" : pénicilline, sulfamides, cyclines, corticoïdes, diphosphate de chloroquinine; on est en droit de se demander si ces substances furent réellement responsables de ces "guérisons"; celles-ci furent peut-être spontanées; la jeune femme de MAC CALL n'a pas bénéficié de thérapeutique très spécifique et ses nodules ont disparu spontanément. Il en fut de même du malade de ROTHMANN. Evoquons aussi le malade de notre troisième observation. Chez deux de nos malades (I et II) présentant des symptômes sévères, les corticoïdes n'eurent aucune action.

D'autres déterminations, telles les ascites, peuvent bénéficier, dans certains cas, d'une thérapeutique médicale symptomatique (diurétique, corticoïdes) avec succès (LEGER et Coll., 1962). TREMOLIERES (et Coll.), après injection intra-pleurale d'acide lactique à 4,5%, associée à une aspiration continue, ont obtenu chez une malade l'arrêt en 5 jours de la reproduction de l'épanchement; les taux pleuraux d'enzymes pancréatiques avaient également beaucoup diminué.

Dans le cas très particulier de LAMOTTE-BARRILLON (et Coll.), l'administration de vitamines D2 et A a fait disparaître les manifestations osseuses (dûes à la malabsorption digestive). GRENIER (et Coll.) avec d'autres auteurs, corrigent l'hypocalcémie grave par rééquilibration ionique. Les traitements médicaux à base de régimes sans graisses, sans alcool ou comportant des triglycérides à chaînes moyennes (GUY-GRAND et BOUR, MEAD-JOHNSON et Coll.) peuvent prévenir ou guérir certaines hyperlipidémies, causes ou conséquences aggravantes d'une affection pancréatique. Certains utilisent également contre l'hyperlipémie l'héparine ou le clofibrate, qui seraient hypolipémiant. La malade de KESSLER avait une lipémie normale après un traitement médical et diététique sans anti-enzymes.

De cette revue de la thérapeutique des manifestations de toxémie pancréatique, il apparaît qu'en dehors des manifestations encéphaliques, de certains troubles de la repolarisation ventriculaire, et peut-être de certaines détec-

minations cutanéο-articulaires (dont la guérison aurait peut-être été observée spontanément), nous sommes encore mal armés, pour lutter contre les désordres engendrés par la diffusion des enzymes pancréatiques, et qu'il est difficile de prévoir tant les conséquences des interventions dirigées sur la lésion pancréatique, que l'action des anti-enzymes protéolytiques. Bien que certains aient proposé la tétracycline comme agent anti-lipase, il semble qu'on ne possède pas encore de substance anti-lipasique. Il serait souhaitable que de nouveaux anti-enzymes à spectre plus étendu soient découverts.

CONCLUSIONS

1.- Les localisations extrapancréatiques dites de toxémie compliquant les atteintes du pancréas sont à l'ordre du jour. Elles sont très variées. Quatre observations anatomocliniques, recueillies dans un même service, dont deux inédites, en sont rapportées. Les techniques de dosage des enzymes pancréatiques sont rappelées.

2.- Ces localisations anatomo-cliniques isolées ou associées, intéressent de multiples organes ou systèmes : on observe des nouures ou placards sous-cutanés de cytotéatonecrose, des épanchements articulaires, des manifestations osseuses, des épanchements pleuraux, gauches le plus souvent, et des altérations broncho-pulmonaires, des atteintes cardiaques variées et des épanchements péri-cardiques, des manifestations abdominales diverses, dont essentiellement des ascites, des lésions hépato-biliaires, des zones de cytotéatonecrose péri-pancréatiques, épiploïques, rénales, des lipodystrophie rétropéritonéales, des syndromes hémorragiques, des manifestations vasculaires, musculaires, neuro-psychiatriques et des hyperparathyroïdismes.

Le tableau de toxémie pancréatique est particulièrement plus facilement identifiable en clinique quand s'associent à la fièvre des nouures cutanées, des lésions osseuses, des manifestations articulaires, que les signes pancréatiques soient manifestes ou latents.

3.- Les perturbations biologiques observées au cours de ces manifestations extra-pancréatiques consistent en une élévation quasi constante des taux sanguins des enzymes pancréatiques, en particulier de l'amyrase et de la lipase mais les autres enzymes sont malheureusement plus rarement dosés. Il est rappelé que l'on ne dose le plus souvent encore que les activités amylolytique, lipasique ou trypsique, qui ne sont que des témoins globaux d'une élévation sanguine du taux d'enzymes en fait beaucoup plus nombreux dont l'identification isolée n'est pas encore du domaine courant.

Les autres perturbations consistent en anomalies des lipides sanguins, et surtout une hyperlipémie, en variations des taux de calcium et de magnésium sanguins, une baisse du complexe prothrombique et des modifications des taux des différents protides sanguins, dont certaines fractions ne sont pas dosées par des méthodes courantes.

L'hyperleucocytose sanguine avec polynucléose neutrophile souvent associée à une hyperéosinophilie est habituelle.

4.- Les problèmes étio-pathogéniques restent d'autant plus difficiles que la physiologie du pancréas est encore mal connue; il nous semble cependant logique d'affirmer la responsabilité, au moins partielle, des enzymes pancréa-

tiques dans la constitution de certaines lésions accompagnant une maladie du pancréas : les estérases, les peptidases (dont les trypsines et les élastases) et le système des kinines semblent avoir les rôles les plus agressifs; l'amy-lase est actuellement considérée par la plupart des auteurs comme n'ayant qu'un rôle de témoin de la souffrance pancréatique. Le problème du transfert des enzymes n'est pas élucidé et l'inconstance des manifestations extra-pan-créatiques au cours des affections du pancréas n'est pas expliquée; une hypo-thèse intéressante paraît être celle de l'existence, dans certains cas, ou de l'absence transitoire, dans d'autres, d'anti-enzymes naturels.

5.- Le bénéfice apparent observé par certains auteurs du traitement chirur-gical de la lésion pancréatique et de l'emploi des anti-enzymes est difficile à apprécier en raison de l'échec total de ces mêmes moyens dans d'autres obser-vations et de la régression spontanée des déterminations extra-pancréatiques dans quelques cas.

TABLE DES MATIERES

=====

	Pages
INTRODUCTION	1.-
CHAPITRE I : Rappel bref sur les enzymes pancréatiques	5.-
CHAPITRE II : Matériel d'étude	8.-
A - Observations personnels et tableaux récapitulatifs	8.-
- Observation I	8.-
- Observation II	15.-
- Observation III	21.-
- Observation IV	25.-
Tableau clinique	
Tableau anatomo-pathologique	
Tableau biologique et humoral	
B - Observations de la littérature et tableaux récapitulatifs.	34.-
1.- Cas où les lésions pancréatiques sont certaines	34.-
2.- 4 cas plus particuliers	63.-
Tableau anatomo-clinique	
Tableau biologique et humoral	
CHAPITRE III : Synthèse anatomique, clinique et biologique - Fréquence respective.	67.-
A - La synthèse	67.-
I - Manifestations cutanées	68.-
aspects cliniques	68.-
aspects anatomiques	68.-
aspects chimiques	69.-
II - Manifestations articulaires	70.-
aspects cliniques	70.-
aspects anatomiques	70.-
aspects chimiques	70.-
III - Manifestations osseuses	71.-
aspects cliniques	71.-
aspects radiologiques	71.-
aspects anatomiques	71.-
aspects chimiques	72.-

	Pages
IV - Manifestations thoraciques	72.-
1.- Les épanchements pleuraux	72.-
aspects cliniques	72.-
aspects histologiques	72.-
aspects chimiques	73.-
2.- Manifestations broncho-pulmonaires	73.-
aspects cliniques	73.-
aspects radiologiques	74.-
aspects anatomiques	74.-
aspects chimiques	75.-
3.- Autres manifestations thoraciques	75.-
aspects cliniques	75.-
aspects anatomiques	75.-
aspects chimiques	75.-
V - Manifestations abdominales	76.-
1.- Les épanchements péritonéaux	76.-
aspects cliniques	76.-
aspects histologiques	76.-
aspects chimiques	77.-
2.- Manifestations hépatiques	77.-
aspects cliniques	77.-
aspects anatomiques	77.-
aspects chimiques	77.-
3.- Autres manifestations abdominales	77.-
aspects cliniques	77.-
aspects anatomiques	78.-
aspects chimiques	78.-
VI - Manifestations hémorragiques	78.-
aspects cliniques	78.-
aspects anatomiques	78.-
VII- Manifestations vasculaires	79.-
aspects cliniques	79.-
aspects anatomiques	79.-
VIII- Manifestations musculaires	80.-
aspects cliniques	80.-
aspects anatomiques	80.-
IX - Manifestations neuro-psychiatriques	80.-
aspects cliniques	80.-
aspects anatomiques	80.-
X -- Les hyperparathyroïdismes	81.-
aspects cliniques	81.-
aspects anatomiques	81.-
aspects chimiques	81.-
discussion	81.-

	Pages
XI - Sur le plan humoral	82.-
1.- Les plasmakinines	82.-
2.- Amylase, lipase, trypsine, élastase, désoxyribonucléase	82.-
3.- Les lipides sériques	82.-
4.- Les protides totaux sériques	83.-
5.- La calcémie	83.-
6.- Le complexe prothrombique	83.-
7.- L'hyperéosinophilie	83.-
B - Fréquence respective de ces diverses manifestations	84.-
CHAPITRE IV - ETIOLOGIE ET PATHOGENIE	88.-
A - Mécanisme général des déterminations satellites des maladies pancréatiques	88.-
I - La toxémie enzymatique	88.-
II - Autres mécanismes	89.-
III- Facteurs extra-pancréatiques	89.-
B - Affections pancréatiques en cause :	90.-
1.- Experimentalement	90.-
2.- Pathologie humaine	90.-
C - Exposé de quelques théories étiopathogéniques	92.-
I - Cytostéatonécroses disséminées	92.-
II - Manifestations pleuro-pulmonaires	95.-
1.- Irritation mécanique ou infectieuse	95.-
2.- Hypertension portale	95.-
3.- Mécanisme enzymatique	95.-
III- Epanchements péritonéaux	98.-
IV - Lésions hépatiques	98.-
V - Manifestations hémorragiques	99.-
VI - Manifestations vasculaires	100.-
VII- Anomalies des lipides sanguins	100.-
VIII- Anomalies des protides sanguins	101.-
IX - Les troubles de la calcémie	102.-
X - Abaissement du complexe prothrombique	102.-
CHAPITRE V - THERAPEUTIQUES ACTUELLES	104.-
A - Traitement chirurgical	104.-
B - Traitement médical	105.-
1.- Les anti-enzymes	105.-
2.- Les autres médications	106.-
CONCLUSIONS	108.-
BIBLIOGRAPHIE.	

Vu, le Président de Thèse

Pr. L. LEGER

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. P. DEIBARRE

Vu et Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- ADHAM N.F., DYCE B., WILDING P., WONG T., et HAVERBACK B.J.
Trypsin-Binding - Alpha-2 Macroglobulin in patients with acute pancreatitis.
Clin. Res. 15 : 228 , 1967.
- 2 - ADHAM N.F., DYCE B. et HAVERBACK B.J.
Elevated serum trypsin binding activity in patients with hereditary pancreatitis.
Amer. J. Dig. Dis. 13 : 8-15 , 1968.
- 3 - AIBRINK M.J., MAN E.B. et PETERS J.O.
Relation of neutral fat to lactescence of serum
J. Clin. Invest. 34 : 147 , 1955.
- 4 - ALLEN L., et VOGT E.
Mechanism of lymphatic absorption from serous cavities
Amer. J. Physiol. 119 : 776 , 1937.
- 5 - AMANN R.W., TAGWERCHER E., KASHIWAGI H. et ROSENMUND H.
Diagnostic value of focal chymotrypsin and trypsin assessment for detection of pancreatic disease. A comparative study.
Amer. J. Dig. Dis. 13 : 123-46, 1968.
- 6 - ARMSTRONG H.J., KUENGIG M.C. et PELTIER L.T.
Lung lipase levels in normal rats and rats with experimentally produced fat embolism.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124 : 959-61, 1967.
- 7 - ARNOLD H.A. et BAINBOROUGH A.R.
Weber-Christian Disease with visceral involvement. Case report and review of literature.
Canad. Med. Assoc. J. 89 : 1138-42, 1963.
- 8 - AUGER G.
Acinous cell carcinoma of the pancreas with extensive fat necrosis.
Arch. of Pathol. 43 : 400-5, 1947.
- 9 - AW S.E. et HOBBS J.R.
Human isoamylases.
Biochem. J., 99 : 16, 1966.
- 10 - BACK N.
Fibrinolysin system and vasoactive kinins.
Federation Proc., 25, 77-83, 1966.

- 11 - BALSER W.
Ueber Fettnekrose, eine zuweilen Tödliche Krankheit des Menschen.
Virchows Archiv. Path. Anat. 90 : 250 , 1882.
- 12 - BELLEVILLE J. et CLEMENT J.
Comparaison de l'activité phospholipasique A de préparations
de pancréas et de suc pancréatique sur les phospholipides liés aux
lipoprotéines du jaune d'oeuf et sur les phospholipides extraits
du jaune d'oeuf.
Compt. Rend. 266, 959-62, 1963.
- 13 - BELSKY H. et CORNELL N.W.
Disseminated focal fat necrosis following radical pancreatico-
duodenectomy for acinous carcinoma of head of pancreas.
Ann. of Surg. 141 : 556-62, 1955.
- 14 - BERGMANN F., JACOBS E., MALAISSE W. et THYS J.P.
Fistulation pleurale d'un pseudo-kyste pancréatique.
Acta Chir. Belg. Suppl. 3 : 128, 1965.
- 15 - BERNER O.
Subkutane Fettgewebsnekrose
Virchows Archiv. für Path. Anat. 193 : 510-8, 1908.
- 16 - BERTRAND I., CARBONNET G. et Madame GODET-GUILLAIN J.
Contribution à l'étude des encéphalopathies d'origine pancréatique
Rev. Neurol. 98, 245, 1958.
- 17 - BIGGS R.
Coagulation of blood.
Fulton's Textbook of Physiology, p. 562, W.B. SAUNDERS and Co.
Philadelphia, 1956.
- 18 - BISMUTH V., DUPERRAT B., GAQUIERE A., BARD H. et BOURDON R.
Maladie de Weber-Christian à détermination mésentérique et
osseuse.
Ann. de Radiologie 7, 197-210, 1964.
- 19 - BIZZOZZERO G. et SALVIOLI G.
Sulla struttura della membrana sierosa o particolarmente del
peritoneo diaframmatico.
G. Acad. Med. Torino, 19, 466, 1876.
- 20 - BLAUVELT H.
A case of acute pancreatitis with subcutaneous fat necrosis.
Brit. J. Surgery 34, 207-8, 1946.
- 21 - BOCKUS H.L., KALSER M.H., ROTH J.L., BOGOEH A.L. et STEIN G.
Clinical features of acute inflammation of the pancreas.
Arch. Intern. Med. 96 : 308, 1955.

- 22 - BOQUIEN Y., GUILLON J., PIERIN O., COSSET H.B. et VRIGNON P.
Réactions pleurales associées à des pancréatites.
Arch. Franc. Mal. App. Dig. 55, 822, 1966.
- 23 - BORGSTRÖM B.
Metabolism of glycerids; dans le livre : "Lipid Metabolism",
p.128 Edit.BLOK K., New-York, 1960. J. WILEY and Sons.
- 24 - BOUSKELA-SWERLING Ph. (Madame)
Les cytotéatonecroses sous-cutanées et les modifications vasculo-
sanguines au cours des affections du pancréas.
Thèse de Médecine, Paris, 1959, n° 843, Président:Professeur Ch.
NEBRAY.
- 25 - BOUSQUET M.
Elastine et élastase.
Conc. Méd. 92 : 5167-72, 1970.
- 26 - BOYER J., et JUBELIN J.
Liposynthèse et lipolyse.
Vie Médicale, 38, 4807-8, 1969.
- 27 - BRADY M. et HIGGINS J.A.
The properties of lipoprotein lipases of rat heart, lung and
adipose tissue.
Biochem. and Biophys. Acta, 137, 140-6, 1967.
- 28 - BRAUSTEINER H.
Akute Pankreatitis und Hyperlipemie
Dtsch. Med. Wschrift 93, 492-3, 1968.
- 29 - BRION S., ALLET J., GRAVELEAU J., et Mademoiselle LEONARDON N.
Encéphalopathie pancréatique probable guérie par les anti-
trypsines.
Presse Méd. 76, 9-12, 1968.
- 30 - BRUN J., MOULINIER J., TUAILLON J., KOFMAN J. et Madame BIOT N.
Poumon détruit au cours d'une polyarthrite chronique progressive
à caractère familial avec pouvoir anti-élastasique élevé et pou-
voir anti-trypsique abaissé.
Lyon Méd. 220 : 327-41, 1968.
- 31 - CABANNE F., PUTELAT R., PIARD A. et RIFLE G.
Panniculite mésentérique nécrosante.
Lyon Médic. 109, 1321-1341, 1966.
- 32 - CAREN R. et Coll.
Plasma fatty acids in pancreatic cystic fibrosis and liver disease.
Clin. Res. 14 : 165, 1966.

- 33 - CASE J.T.
Roentgology of pancreatitis disease.
Amer. J. Roentgenol. 44, 485, 1940.
- 34 - CERCCKEZ E.
Pancréatite aiguë récidivante pendant les règles.
Lyon Chir. 5 : 751-60, 1965.
- 35 - CHARLEUX H., JULIEN M. et BOUSQUET R.
Aspect chirurgical des pancréatites aiguës.
P.35-50 dans le livre de GOULON M. et RAFFIN M. : "Réanimation
et médecine d'urgence";Edit. l'Expansion, 1968.
- 36 - CHERRY I.S. et CRANDALL L.A.
The specificity of pancreas lipase : its apparence in the
blood after pancreatic injury.
Amer. J. Physiol. 100 , 266-73, 1932.
- 37 - CHIARI
Subkutane Fettgenebs nekrose.
Wiener Med. Wochr. 293-301, 1876.
- 38 - CHIARI
Ueber die sogenannte Fettnekrose
Prag. Med. Wschr. 285-6, 1883.
- 39 - CHRISTIAN H.A.
Relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis.
Arch. Intern. Med. 42 : 338-51, 1928.
- 40 - CHURCH R.E. et CRANE W.A.J.
A cutaneous syndrome associated with islet cell carcinoma
of the pancreas
Brit. J. Derm. 79 : 284-6, 1967.
- 41 - CLASSEN J.N. et HOOPERS J.
Acute pancreatitis and its complications : a review of one hundred
and nineteen cases.
The Amer. Surg. 30, 391-6, 1964.
- 42 - CLAUSS R.H. et Coll.
Pancreatic pseudokyst of the mediastinum.
J. Thorac. Surg. 35 : 795, 1958.
- 43 - CLOT J.P.
Les tumeurs pancréatiques non sécrétantes.
Vie Médicale, 1 : 1243-52, 1970.
- 44 - CLOT J.P.
Les pseudo-kystes du pancréas.
Vie Médicale, 1 : 1277-84, 1970.

- 45 - CLOT J.P.
Problèmes posés par les pancréatites aiguës.
Vie Médicale 1 : 1267-76, 1970.
- 46 - CLOT J.P. et SHAFFIR H.
Etat actuel du traitement des pancréatites chroniques.
Vie Médicale 1 : 1253-65, 1970.
- 47 - COFFEY R.H.
Unusual features of acute pancreatic disease.
Ann. Surg. 135 : 715, 1952.
- 48 - COMFORT M.W., BUGG H.R., BAGGENSTOSS A.H., OSTENBERG A.E. et PRIESTLEY J.T.
Serum lipase in diagnosis of pancreas.
Ann. Int. Med. 19 : 808-16, 1943.
- 49 - COPE O., CULVER P.J., MIXTER G.G. Jr et NARDI G.L.
Pancreatitis, diagnostic clue to hyperparathyroidism.
Ann. Surg. 145, 857, 1957.
- 50 - COURTICE F.C. et SEINBECK A.W.
Effects of lymphatic obstruction and of posture on absorption of protein from peritoneal cavity.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 29 : 451, 1951.
- 51 - COWAN D.
Pancreatitis and pulmonary hemorrhage complicating closed-chest cardiac massage.
Canad. Med. Assoc. J. 95, 976-7, 1966.
- 52 - CUNNINGHAM R.S.
Studies in absorption from serous cavities. On the passage of blood cells and granules of different sizes through the walls of lymphatics in the diaphragm.
Amer. J. Physiol. 62 : 248, 1922.
- 53 - DAVIDSON P., COSTANZA D., SWIELOWEK J.A., et HARRIS J.B.
Hereditary pancreatitis; a kindred without gross aminoaciduria.
Ann. Intern. Med. 68 : 88-96, 1968.
- 54 - DAWSON J.W. et STRUTHERS J.W.
Generalized osteitis fibrosa cystica with parathyroid tumor and metastatic calcifications including a critical discussion of pathological process. Underlyins osseous dystrophics.
Edimb. Med. J. 30, 421, 1923.
- 55 - DE GRACIANSKY P., PARAF A., RAUTUREAU J., et TEMIER J.
Panniculite nodulaire aiguë fébrile récidivante au cours d'un cancer acineux du pancréas. Le problème de la maladie de Weber-Christian.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 116 : 261-82, 1965.

- 56 - DE GRACIANSKY P.
Weber-Christian Syndrome on pancreatic origin.
Brit. J. Derm. 79 : 278-83, 1967.
- 57 - DEMIS D.J., et Mac ALLISTER B.
Heparin metabolism in systemic mast cell disease.
Clin. Res. 13, 226, 1965.
- 57 bis DESNUELLE P. et Coll.
Biochem. Biophys. Acta, 43 : 103, 1965.
- 58 - DIGNAN A.P.
Pancreatic bronchial fistulae.
Postgrad. Med. J. 41, 158, 1965.
- 59 - DOLLINGER M.R., RATNER L.H., SHAMOIAN C.A. et BLACKBOURNE B.D.
Carcinoid syndrome associated with pancreatic tumors.
Arch. Intern. Med. 120 , 575-80, 1967.
- 60 - DONAHUE J.P., HOUCK J.C. et COFFEY R.J.
Serum desoxybonuclease activity and pancreatic damage.
Surgery 44 : 1070, 1959.
- 61 - DRAGSTEDT, cité par SARLES H. et MERCADIER M.
- 62 - DREILLINGS D.A. et Coll.
Thrombophlebitis, blood coagulation and pancreatic disease.
Arch. Int. Med. 96 : 490-5, 1955.
- 63 - DUMONT A.E., DOUBILET H. et MULHOLLAND J.H.
Lymphatic pathways of pancreatic secretion in man.
Ann. Surg. 152, 403, 1960.
- 64 - DUPERRAT R., GAQUIERE A. et BISMUTH V.
Maladie de Weber-Christian à déterminations multiples : cutanées, mésentériques et osseuses.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 114 : 1235-40, 1963.
- 65 - DUPERRAT R.
Syndrome de Weber-Christian.
Rev. Prat. 2, 1121-32, 1965.
- 66 - EDLIN P.
Mediastinal pseudocyst of the pancreas. Case report and discussion.
Gastroenter. 17, 36, 1951.
- 67 - EDMONSSON H.A., et Coll.
Determinations of tissue and blood calcium in a number of cases of acute pancreatitis.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 45 : 803, 1940.

- 68 - EDMONSON H.A., et FIELDS I.A.
Relation of calcium and lipids to acute pancreatic necrosis; report of 15 cases in one of which fat embolism occurred.
Arch. Int. Med. 69, 177, 1942.
- 69 - EDMONSON H.A., BERNE C.J., HOMANN R.E. et WERTMANN
Calcium, potassium, magnesium and amylase disturbance in acute pancreatitis.
Amer. J. Med. 12 : 34-42, 1952.
- 70 - ENDE N.
Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites.
Cancer (Philadelphia) 13 , 283, 1960.
- 71 - EVERSMAN J.J., FARMER R.G. et BROWN C.H.
Gastro-intestinal manifestations of hyperparathyroidism.
Arch. Int. Med. 119 : 605-9, 1967.
- 72 - FELDMAN F., MITCHELL W., SOLL S.
Psychosis, Cushing's syndrome and hyperparathyroidism.
Canad. Med. Assoc. J., 98, 508-11, 1968.
- 73 - FELSON cité par EDLIN P.
- 74 - FISCHBEIN R., MURPHY G.P. et WILDER R.J.
The pleuropulmonary manifestation of pancreatitis.
Dis. Chest. 41 : 392, 1962.
- 75 - FITZ R.H.
Acute pancreatitis, a consideration of pancreatic hemorrhagic, suppurative and gangrenous pancreatitis and of disseminated fat necrosis.
Med. Record. 35 ; 197-204, 1889.
- 76 - FITZ PATRICK J.B., KRANES A., WALTER T., St. GOAR, BAKER W.H. et CASTERMAN B.
Recurrent attacks of abdominal pain and cutaneous lesions : a case reported - case n° 28.
New-England J. Med. 270 : 1248-51, 1964.
- 77 - FLEMING
Cité par ROTHMANN M.
- 78 - FLEXNER S.
On the occurrence of the fat splitting ferment in peritoneal fat necrosis and the histology of these lesions.
J. Exper. M. N.Y. 11 : 413-25, 1887.
- 79 - FRITZ H., HUTZEL M., HUELLER I., WIEDENMANN H., STAHLER H., LEHMERT P. et FORELL M.M.
Ueber das Sekretionsverhalten der spezifischen Trypsin-inhibitoren und das Kallikreinogens beim Pankreas von Hund und Mensch.
Z. Physiol. Chem. 348, 1575-8, 1967.

- 80 - FURSTENBERG et FESSLER
Auteurs de 1852 cités par BERNER O.
- 81 - GAULTIER M., FOURNIER E., GERVAIS P. et BODIN P.
Encéphalopathie pancréatique au décours d'une intoxication
oxycarbonée. Comparaison avec l'encéphalopathie post-interval-
laire de l'intoxication oxycarbonée.
Presse Méd. 72 : 3263-5, 1964.
- 82 - GOETZ H., WUEST H. et RAIES F.
Agarelektrophoretische Studien zur frage von Isoenzymen der
Amylase.
Clin. Chim. Acta 19 : 235-43, 1968.
- 83 - GOLDMAN M.
Pleural fluid amylase in acute pancreatitis.
New England J. Med. 266 : 715-6, 1962.
- 84 - GRAHAME SMITH D.G.
The carcinoïd syndrom.
Amer. J. Cardiol. 21 : 376-87, 1968.
- 85 - GRAND R.J. et Coll.
Pregnancy in cystic fibrosis of the pancreas.
J. Amer. Med. Assoc. 195 : 117-24, 1966.
- 86 - GREEP J.M.
Ned. T. Geneesk. 109, 1508-10, 1965.
- 87 - GRENIER J.G., GILLET M., SAVA G., CREVOISIER R. et WEISS A.G.
Pancreatites aiguës; confrontation anatomo-clinique et
biologique; déductions diagnostiques, pronostiques et thé-
rapeutiques.
Presse Méd. 76 : 1481-4, 1968.
- 88 - GROEZINGER K.H.
Plasmalipoiden bei akuter experimenteller Pankreatitis.
Z. Gas. Exp. Med. 145 : 302-4, 1968.
- 89 - GUY-GRAND B. et BOUR H.
Les triglycérides à chaînes moyennes; un nouveau traitement
des malabsorptions des graisses.
Rev. Pratic. 20 : 829-47, 1970.
- 90 - HAAS P., et PRENNER K.
Pulmonale Veränderungen und Eosinophilie bei Pankreaspseudozyste.
Wien. Mediz. Wschr 118 : 46-7, 1968.
- 91 - HADORN B. et SILBERGER V.L.
Demonstration of two forms of human pancreatic carboxypeptidase A
Biochem. Biophys. Acta 151 : 702-5, 1968.

- 92 - HANMARSTEN J.F., HOUSKA J.R. et LINES B.J.
Pleural fluid amylase in pancreatitis and other diseases.
Amer. Review of tuberculosis and pulm. dis. 79, 606-11. 1959.
- 94 - HARDLEY D.S., WELDON D.S. et JOHN F.M.
Pseudocyst of the pancreas with fistulous extension to the neck.
New England J. Med. 278, 1058-9, 1968.
- 95 - HARDOWIN J.P.
Les pancréatites aiguës, diagnostic et traitement médical initial.
Pp.5-18 du Livre de GOULON M. et RAPIN M., Réanimation et médecine d'urgence, Edit; l'Expansion, 1968.
- 96 - HARLEY H.R.
Subphrenic abscess with particular reference to the spread of infection
Ann. Roy. Coll. Surg. Engl. 17 : 201, 1955.
- 97 - HART C.
Die multiple Fettgewebsnekrose.
Munch. Med. Wschr. 51 , 49, 1904.
- 98 - HATANO M., GRENIER J.F., ADLOFF M. et WEISS A.G.
Dissémination des diastases pancréatiques de l'organisme au cours des pancréatites aiguës expérimentales traitées ou non par les anti-trypsiques.
C.R. Soc. Biol. 157 : 1505, 1963.
- 99 - HAYASCHI T. et STEINERMAN G.N.
Chronic alcoholism with pancreatitis, cirrhosis and hyperlipemia (Zier's syndrome, report of a case studied at Necropsy)
Arch. Int. Med. 120 : 465-71, 1967.
- 100 - HAYASHI S., SEARCY R.L., BERK J.E., et HARDY F.M.
Search for a naturally occurring amylase inhibitor in human serum.
Nature, 210, 92-4, 1966.
- 101 - HAZARD R., CHEYMOL J., LEVY J., BOISSIER J.R. et LECHAT P.
Manuel de Pharmacologie. Edit. Masson, Paris, 1963.
- 102 - HEGLER C. et WOHLWILL F.R.
Fettgewebsnekrosen in Subcutis und Knochenmark durch Metastasen eines Carcinoms des Pankreaschwanzes.
Virch. Arch. 274 : 784-802, 1930.
- 103 - HERNAN L. et FITZGERALD P.J.
Chemically induced changes in the fine structure of cells.
Pharmacologist 8 : 64-5, 1966.

- 104 - HUCH L.W.
Lipase in serum und chronische pankreopathien
Dtsch. Med. Wschr. 94, 289-90, 1969.
- 105 - HULTEN O.
Beitrag zur Roentgendiagnose der akuten Pankreas Affektionen
Acta Radiol. (Stockholm) 9, 222, 1928.
- 106 - HUNT R.S.
Pancreatico-bronchial fistulae. A report on two cases.
Brit. J. Surg. 41, 599, 1954.
- 107 - IDHAL L.A. et TALJEDAL I.B.
Leucyl-bêta-naphtylamids-spsitting. Enzymes in the mammalian
endocrin pancreas.
Biochem. J., 106, 161-5, 1968.
- 108 - IMELMAN E.J., BANK S., KROGE H., et MARKS I.N.
Roentgological and clinical features on intramedullary fat necrosis
in acute and chronic pancreatitis.
Amer. J. of Med. 36, 96-105, 1964.
- 109 - JACKSON S.H., SAVIDJE R.S., STEIN L. et VARLEY H.
Carcinoma of the pancreas associated with fat necrosis.
Lancet 263, 962-67, 1952.
- 110 - JONES E.S.
Pancreatic cyts, with report of two unusual cases.
J. Indiana Med. Assoc. 37, 175, 1944.
- 111 - KASPER H.
Die Vitamin A Versorgung nach Pankreatektomie.
Med. Welt 3, 178-80, 1968.
- 112 - KAYE M.D.
Pleuropulmonary complications of pancreatitis.
Thorax, 23, 297-306, 1968.
- 113 - KESSLER J.I., KNIFFEN J.C. et JANOWITZ H.D.
Lipoprotein lipase inhibition in the hyperlipemia of acute
alcoholic pancreatitis.
New Engl. J. Med. 269, 943, 1963.
- 114 - KESSLER J.I., MILLER H., BARZA D. et MISHKIN S.
Hyperlipemia in acute pancreatitis; metabolic studies in a patient
and demonstration of abnormal lipoprotein-triglyceride complexes
resistant to the action of lipoprotein-lipase.
Amer.J.Med. 42 : 968-76, 1967.
- 115 - KOSZALKA T.R.
Extrahepatic creatine synthesis in the rat, role of the pancreas
and kidney.
Arch.Biochem. Biophys. 122, 400-05, 1967.

- 116 - KOWLESSER O.D., et Mac EVOY R.K.
Desoxyribonuclease I activity in pancreatic disease.
J. Clin. Invest. 35, 1325, 1956.
- 117 - LAFITTE A.
Lithiase pancréatique et adénome parathyroïdien.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 117, 301-7, 1966.
- 118 - LAMOTTE-BARRILLON S., BERNIER J.J., TRICOIRE J. et LABROUSSE Cl.
Grande ostéomalacie et pancréatite calcifiante.
Presse Médicale 72, 3441-5, 1964.
- 119 - LANGERHANS
Cité par Mme BOUSKELA-SWERLING et par WILLS M.R.
- 120 - LAREO C., BONELLI R. et MONTENEGRO J.
Véritable pancréatite aiguë après une gastrectomie.
Sem. Méd. 74, 567-8, 1967.
- 121 - LARGIADER F., ROSEMMUND H. et JAKOB A.
Das Verhalten der Serum Amylase bei normalen, pankreatektomierten
und pankreastransplantierten Hunden.
Sweiz. Med. Wschr. 98, 323-7, 1968.
- 122 - LASCHER E.P. et MAC CABE M.M.
Changes in coagulation time associated with experimental acute
pancreatitis in dogs.
Arch. Surg. 60 : 164-9, 1950.
- 123 - LASHCHOVKEV V.M.
On mental disorders in acute pancreatitis.
Zh Neuropat. Psikhiat. Korsakov. 65, 437, 1965.
- 124 - LECENE P. et MOULONGUET P.
La cytotéatonecrose ou saponification intra-cellulaire du
tissu cellulo-adipeux sous-cutané.
Ann. d'Anat. Path. 2 : 193-214, 1925.
- 125 - LEFEBVRE Marc
Ostéolyse stéato-nécrotique; nécrose de la moelle osseuse par
diffusion enzymatique.
Thèse de Médecine Paris 1965, n° 584, Professeur S. DE SEZE.
- 126 - LEGER L., PREMONT M. et BENSACHEL H.
Ascite et pancréatite chronique.
Presse Méd. 70, 2391-3, 1962.
- 127 - LEGER L., MORIN M., FABIANI P., WARONIER M., PATEL J.C. et LANGRAND L.
Nécrose sous-cutanée périphérique et toxémie pancréatique.
Presse Médicale 74 : 1403-8, 1966.

- 128 - LEGER M., CAROLI J., DEBRAY CH., GAULTHER M. et HAMBURGER J.
Progrès récents dans la connaissance des pancréatites aiguës.
Presse Méd. 76 : 625-8, 1968.
- 129 - LEMON W.S. et HIGGINS G.M.
Lymphatic absorption of particulate matter through the normal and the paralysed diaphragm : an experimental study.
Amer. J. Med. Sci. 178 , 536, 1929.
- 130 - LEVY A.
Détection d'une pancréatite latente par dosage de la lipase sérique au cours de crises d'angine de poitrine suivies ou non d'infarctus du myocarde.
Presse Méd. 76, 66, 1968.
- 131 - LEVY A., KREFFER L. et FRANCK P.
Troubles de la repolarisation ventriculaire gauche au cours d'une pancréatite aiguë cytotéatonécrotique; évolution électrocardiographique sous l'effet des anti-ferments.
Sem. Hôp. Paris, 45 : 655-7, 1969.
- 132 - LIEVRE J.A., Mme MAY V., BENICHO C., CAHUS J.P., MARCAIS J. et Mme LIEVRE J.A.
Stéatonécrose disséminée, ostéolyse stéatonécrotique et cancer du pancréas. Discussion du syndrome de Weber-Christian.
Soc. Méd. Hôp. Paris, 115, 755-71, 1964.
- 133 - LIPP W.F. et AARON A.H.
Acute pancreatitis : further observations of value and its recognition.
New York J. Med. 50 : 2043-7, 1950.
- 134 - LOEWEN W.A.
Content of human pancreatic elastoprotecinase and elastomucases in relation to age and degree of arteriosclerosis.
J. Arteriosclerosis Res. 8, 45-57, 1968.
- 135 - LOMARTO B., NATALE L., CAPELLI F., et AGOSTINI A.
Interesse clinico della determinazione dei prodotti di degradazione del D.N.A. nel siero e nelle urine in corso di pancreatite
Minerva Med. 58 : 2368-9, 1967.
- 136 - LONGERON P. et Coll.
Cités par HAAS P. et Coll.
- 137 - MAC CALL J.O. Jr.
Weber-Christian Disease, amenorrhea and pregnancy. A case report.
Amer. J. Obst. Gynec. 89, 362-5, 1964.
- 138 - MAISSE P.
Pleurésie associée à une pancréatite chronique.
J. Franç. Méd. Chir. Thor. 19, 757-65, 1965.

- 139 - MAKAI E.
Ueber Lipogranulomatosis subcutanea.
Klin Wschr. 7, 2343-6, 1928.
- 140 - MALLET-GUY P., MICHOUILLIER J., FEROLDI J., RODRIGUEZ ALVAREZ J.L.,
et LEROY J.
Recherches expérimentales sur le déterminisme des précipitations o
calciques secondaires dans les pancréatites chroniques.
Lyon Chirurgical 62, 341-55, 1966.
- 141 - MARINHO S.D. et SZESDER M.A.
Atrofia amarela aguda obstetric (metamorfosa gordurosa aguda da
gravidez, atrofia amarda aguda de gravidez).
O. Hospital (Rio) 67, 937-46, 1965.
- 142 - MARTIN L. et CONESCO J.D.
Cités par STEYN J.H. et Coll.
- 143 - MAUSBACH H. et RAUCH K.D.
Klinische Beobachtungen bei post operativer Parotitis.
Med. Welt. 15 : 953-958, 1968.
- 144 - MEAD-JOHNSON, HARKINS R.W. et SARETT H.P.
Medium chain triglycerides.
J. Am. Med. Assoc. 203 : 272-4, 1968.
- 145 - MEIGS J.V., ARMSTRONG S.H. et HAMILTON H.H.
A further contribution to the syndrome of fibroma on the
ovary with fluid in the abdomen and the chest, Meig's syndrome.
Amer J. Obstet. Gynec. 46 : 19, 1943.
- 146 - MENAGER Cl.
Les cystéatonécroses sous-cutanées au cours des maladies du
pancréas. Le cancer acineux du pancréas avec hypersécrétion de
lipase. Le problème de la maladie de Weber-Christian.
Thèse de Médecine Paris, n° 218, 1965, Président:Professeur
DUPARRIS.
- 147 - MENVILLE J.L. et AINE J.N.
A roentgen study of the absorption by the lymphatics in the
thorax and diaphragm of thorium dioxide injected intrapleurally into
into animals.
Amer. J. Roentgol. 31 : 166, 1934.
- 148 - MEYERS S.G., BROWN J.R., BOONE R. et HENDERSON H.
Clinical manifestations of pancreatitis.
Gastroenterology 28, 803, 1955.
- 149 - MIXTER C.G. Jr., KEYNES W.M. et COPE O.
Further experiences with pancreatitis as a diagnostic due to
hyperparathyroidism.
New England J. Med. 266: 265, 1962.

- 150 - MODAI J., HAZARD J. et DOMART A.
Épanchements pleuro-péritonéaux révélateurs des pancréatites chroniques. Intérêt du dosage de l'amyrase dans les épanchements séreux (à propos de 3 observations).
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 116 : 1217, 1965.
- 151 - MODI J. et Coll.
Pleurésie provoquée par une pancréatite.
Gaz. Méd. France, 72, 3853-68, 1965.
- 152 - MOREAUX J., CLOT J.P., MERCADIER M. et HEPP J.
Pancréatites et épanchements.
Ann. Chirurg. 20 : 413, 1966.
- 153 - MOREL P., et PERRIN O.
Le mastocyte.
Edit. J.B. Baillière et Fils, Paris.
- 154 - MORELLI L.F. et GIOVANNI F.A.
Pancréatites aiguës post-opératoires.
Sem. Médic. 74 : 564-5, 1967.
- 155 - MOUCHET A., MORIN M., PETOL R., MARQUAND J., GUIVAR'CH M. et GOUTALLIER D.
A propos de deux observations associant une pancréatite aux lésions de panniculite nodulaires du syndrome de Weber-Christian.
Mém. Acad. Chirurg. 92 : 82-91, 1966.
- 156 - MOUKTAR M. et LEGIER L.
La bradykinine; sa responsabilité dans la symptomatologie des pancréatites aiguës.
Presse Méd. 72, n° 56, 1964.
- 157 - MULLINS G.T. et WILLIAMS R.C.
Polyarthrititis and erythema nodosumlike lesions occuring with¹/₄ subacute pancreatitis.
Arthr. Rheum. 10 : 300, 1967.
- 158 - NEAL M.P., ELLIS M.M.
Etiological factors of fat necrosis.
South Med. Journ. 23, 313-20, 1930.
- 159 - OGDEN W.W., BRADBURN D.M. et RIVES J.D.
Panniculitis of mesentery
Ann. Surg. 151, 659-65, 1960.
- 160 - OPIE E.L.
Diseases of pancreas.
Pp.190 et suivantes. Edit. J.B. LIPPINCOTT. Ed.2 Philadelphia.
- 161 - OPPERMAN A., DELAGE J. et OBERLING F.
Les lésions cutanées de la pancréatite aiguë nécrotico-hémorragique.
Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph. 69 : 339-40, 1962.

- 162 - OSBORNE R.P.
Functioning acinous cell carcinoma of the pancreas accompanied with indispread focal fat necrosis.
Arch. Int. Med. 85 : 933-43, 1950.
- 163 - PALOYAN E., LAWRENCE A.H., STRAUS F.H., PALOYAN D., HARPER P.V. et CUTTINGS D.
Alpha cell hyperplasia in calcific pancreatitis associated with hyperparathyroidism.
J. Med. Assoc. 200 : 757-61, 1967.
- 164 - PANABOKKE R.G.
An experimental study of fat necrosis.
J. Path. and Bacter. 75, 319- 1958.
- 165 - PARAF A., MENAGER Cl. et TEXIER J.
Panniculites mésentériques, lipodystrophies, rétropéritonéales et affections du pancréas. A propos d'un cas.
Presse Médic. 76 : 2263-5, 1968.
- 166 - PAYAN H., LEBREUIL G. et VAGUE Ph.
Pancréatite à cellules éosinophiles issue de mère diabétique chez le nouveau-né.
Ann. Anat. Path. 13 : 87-96, 1968.
- 167 - PAYER E. et MARTINA A.
Experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie der Fettgewebsnekrose und Leberveränderungen bei Schädigung des pankreasgewebes.
Stsche Z. Chir. 83 : 189, 1906.
- 168 - PERRY T.T.
Role of lymphatic vessels in the transmission of lipase in disseminated pancreatic fat necrosis.
Arch. Path. 43, 456-565, 1947.
- 169 - PFEIFER V.
Über einen Fall von herdweiser Atrophie des subcutanen Fettgewebes.
Deutsch Archiv. für klin Med. 50, 438-49, 1892.
- 170 - PHILIPS S.
A case of fatal pancreatic cyst of enormous size simulating ascites.
Trans. Clin. Soc. Lond. 34 : 53, 1901.
- 171 - POJJAN K.
Clinical features of acute pancreatitis in hyperparathyroidism.
German Med. Monthly 11, 278-80, 1966.
- 172 - PONFICK E.
Ueber die symptomatischen Erkrankungen des Knochenmarks bei inneren Krankheiten.
Virch. Arch. 56, 541-2, 1872.

- 173 - POPPER H.L. et NOCHELES H.
Pathways of enzymes into the blood in acute damage of pancreas.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 43, 220, 1940.
- 174 - PORADOVSKY K. et Coll.
Akute Pancreatitis und Schwangerschaft.
Z. ges. inn. Med. 22, 223-37, 1967.
- 175 - PRETOLANI E., LORETTI A. et FOSCHI V.
Möglichkeit der Überlagerung fibrinolytischer und elastolytischer
Aktivität bei experimentellen Cholesterin - Atherosclerose.
Arzn. Forsch. 17, 986, 1967.
- 176 - PRETOLANI E. et GIRO C.
Système élastine-élastase et athérosclérose.
La Vie Médicale, 40, 5199-202, 1969.
- 177 - RICH, A.R. et DUFF G.I.
Experimental and pathological studies of the pathogenesis of acute
hemorrhagic pancreatitis.
John Hopkins Hosp. Bull. 58, 212-54, 1936.
- 178 - RIEMENSCHNEIDER I.A., WILSON J.F. et VERNIER R.L.
Glucocorticoid - Induced pancreatitis in children.
Pediatrics 41 : 428-37, 1968.
- 179 - RINDERKNECHT H., GEOKAS H.C., SILVERMAN P., et HAVERBACK B.J.
Determination of elastolytic activity in blood of normal subjects
and patients with acute pancreatitis.
Clin. Chim. Acta 1 , 89-95, 1968.
- 180 - RIVES J. et LARDENNOIS B.
A propos du drainage externe en chirurgie pancréatique.
Presse Médic. 77, 483-4, 1969.
- 181 - ROBERTS N.J., BAGGENSTOSS A.H. et COMFORT H.W.
Acute pancreatitis necrosis, a clinico-pathological study.
Amer. J. Clin. Path. 20 : 742-64, 1950.
- 182 - ROSEMAN D.M., KOWLESSER O.D. et SLEISVINGER M.H.
Pulmonary manifestations of pancreatitis.
New England J. Med. 263, 294, 1960.
- 183 - ROTHERMICH N.O. et VON HAAM E.
Pancreatic encephalopathy.
Journ. Clin. Endocr. 1, 872, 1941.
- 184 - ROTHMANN M.
Ueber Entzündung und Atrophie des subkutanen Fettgewebes.
Virch. Archiv. 136, 159-69, 1894.

- 185 - SAHEBJANI H.
Primary parathyroid hyperplasia associated with acute hemorrhagic pancreatitis : report of a case and a brief review of the litterature. Southern Med. J., 61, 262-4, 1968.
- 186 - SARLES H. et MERCADIER M.
Les pancréatites chroniques de l'adulte.
Edit. l'Expansion. Paris, 1960.
- 187 - SARLES H. et GEROLAMI A.
La diététique des pancréatites.
Rev. Prat. 20 : 867-71, 1970.
- 188 - SATRASIN A., LE ROHELEC G., BOUSQUET O., NANDY F.P., et DEPARIS M.
Pleurésie et syndrome péritonéo-pleural révélant une affection pancréatique chronique.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris; 116, 1209, 1965.
- 189 - SCARPELLI D.G.
Fat necrosis of bone marrow in acute pancreatitis.
Amer. J. of Pathology, 32, 1077-81, 1956.
- 190 - SCHEIG R.
Absorption of dietary fat : use of medium chain triglycerides in malabsorption.
Amer. J. Clin. Nutr. 21, 300-04, 1968.
- 191 - SCHIEPATTI E. et VERNENGO M.J.
El derrame pleural en las pancreatitis agudas.
Bol. Soc. Argent. Ciruj. 90, 1115, 1946.
- 192 - SCHMID M.
Ueber das Syndrom des :sekretorischen, aktiven, metastasierenden, exocrinen Pankreasadenoms.
Zschrift für klinische Med. 154, 439-55, 1957.
- 193 - SCHOEN I., REINGOLD I.M. et MEISTER L.
Relapsing nodular non suppurative panniculitis with lung involvement/ clinical and autopsy findings.
Ann. of Int. Med. 49, 687-98, 1958.
- 194 - SCHUSTER M.M. et Coll.
Psychosis with pancreatitis; a frequent occurrence unfrequently recognized.
Arch. Intern. Med. 116, 228-33, 1965.
- 195 - SCYMANSKI F.J. et BLUEFARD S.M.
Nodular fat necrosis and pancreatic disease.
Arch. of Derm. and Syph. 83, 224-9, 1961.

- 196 - SHATERNIKOV V.A.
Proteolytic activity and content of trypsin inhibitor in blood serum and pancreatic juice in chronic pancreatitis.
Vopr. Med. Khim. 12, 103-5, 1966.
- 197 - SICARD A. et MARSAN C.
Epanchements des sécrues.
Atlas de Cytologie III, 110, 1968. Edit. Varia, Paris.
- 198 - SKRZYDLEWSKI Z., NIAITAROWSKI S. et SKRZYDLEWSKA J.
Inhibition of proteolytic enzymes by bêta lipoprotein.
Journ. Atheroscl. Res. 6 : 273, 1966.
- 199 - SOLNTSEV S.A., Leningrad.
Rheumatic pancreatitis.
Klinische Med. 44, 97-8, 1966.
- 200 - SPROUL E.E.
Cité par AUGER
Amer. J. Cancer 34 : 566, 1938.
- 201 - STEIN G.N. et Coll.
An evaluation of the roentgen changes in acute pancreatitis; correlation with clinical findings.
Gastroenterology 36 : 354, 1959.
- 202 - STEINBERG B.
Systemic nodular panniculitis.
Amer. J. Path. 29, 1059-81, 1953.
- 203 - STEINBERG J.S. et JONES R.A.
Pancreatic disease, arthritis and skin nodules.
Ann. Intern. Med. 68, 963-4, 1968.
- 204 - STEPANOU S.A., (Saratov.)
Histological and histochemical changes in the exocrine tissue of the pancreas in atherosclerosis and hypertensive disease.
Ark. Patol. 28 : 24-7, 1966.
- 205 - STEYN J.H., DUNCAN T. et LOGIE N.J.
The association of pancreatitis with hyperparathyroidism.
Brit. J. Surg. 53 : 778-80, 1966.
- 206 - STRICKLAND N. et Coll.
Acute pancreatitis with pseudocyst formation during pregnancy.
Report of a case.
Obstet. Gynec. 27 : 347-9, 1966.
- 207 - SUNDWALL S.
Localized areas of atrophy of fat cells in derma and subcutaneous tissue.
J. Cutan. Dis. Incl. Syph. Chicago, XXXVI:145-53, 1918.

- 208 - SVARTZ N. et HEIMANN S.
Macroglobulin in chronic pancreatitis and in liver cirrhosis.
Comparison with the rheumatoid factor macroglobuline.
J.A.M.A. 200 : 951-60, 1967.
- 209 - SVERDLOW A.B., BENJAN M.E., GIBBEL M.I., et VOLAITIS J.
Subcutaneous fat necrosis associated with acute pancreatitis.
J.A.M.A. 173, 765-9, 1960.
- 210 - TAN K.B., VICONTE M., AVRAMEAS S., et URIEL J.
Caractérisation des hydrolases du pancréas humain.
Compte Rendu de Villejuif, 262, 716-8, 1966.
- 211 - TEXLER K.C.
Acute pancreatitis in pregnancy
Aust. New Zeal J. Obstet. Gynaec. 6, 205-8, 1966.
- 212 - TITONE M.
Ueber ungewöhnlich ausgebreitete Fettgewebe und Gewebnekrosen bei
Pankreaskrebs.
Virch Arch. 297, 416-24, 1936.
- 213 - TREMOLIERES J., LE QUINTREC Y., LANBLING A. et CARAYON P.
Epanchements pleuraux au cours des pancréatites; traitement par
injection intra-pleurale d'acide lactique.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 116 : 1231, 1965.
- 214 - TREMOLIERES J., LE QUINTREC Y., LANBLING A. et CARAYON P.
Epanchements pleuraux au cours des pancréatites. Influence des
anti-enzymes sur leur évolution (A propos d'une observation).
Arch. Mal. Appar. Dig. 116 : 1231, 1965.
- 215 - TRIPP L.E., et AGLE D.P.
Acute pancreatitis as a psychophysiologic response : a case study.
Amer. J. Psychiat. 124, 1253-7, 1968.
- 216 - USUA MARINE J.
Algunas consideraciones sobre el hematoma a distancia y el trata-
miento a seguir en las pancreatitis hemoragicas.
Rev. de Cir. de Barcelona 10, 146-57, 1935.
- 217 - VEINBERG E.C., Moscou
Possible peculiarities of hypoglycemic disease in women.
Probl. Endocrinol. Gormonoterap. 12, 26-9, 1966.
- 218 - VOEGTLIN R., LOBSTEIN J.J. et KLOTZ P.
Les manifestations cutanées des pancréatites aiguës.
Strasbourg Méd. 5, 363-73, 1962.
- 219 - VOGEL F.S.
Demyélinisation induced experimentally by means of lipase.
Feder. Proceeding 2, 347, 1950.

220 - VOGEL F.S.

Cerebral demyelination and focal visceral lesions in a case of acute haemorrhagic pancreatitis with consideration of the possible role of circulation of enzymes in the causation of the lesions.
Arch. of Path. 52, 354, 1951.

221 - VON HAUSEMANN.

Cité par BERNER O.
Berl. Klinische Wschr. 1115, 1898.

222 - WACKER W.E.C.

Magnesium metabolism.
New England J. Med., 278, 712-7, 1968.

223 - WARSHAW A.L., HEIZER W.D., LASTER L.

Pancreatic insufficiency as the presenting feature of hyper-parathyroidism.
Ann. Int. Med. 68, 161-7, 1968.

224 - WARTER J., METAIS P., WEILL J.P. et STORCK D.

Intérêt de l'étude enzymatique de certains épanchements au cours des maladies du pancréas.
Rev. Int. Hépat. 12 : 1033-1962.

225 - WEBER P.

A case of relapsing non suppurative nodular panniculites showing phagocytosis of subcutaneous fat cells by macrophages.
Brit. J. Dermat. 37, 301, 1925.

226 - WEBER H.

Mikromethode zur Bestimmung der Pankreaslipase im Serum.
Dtsche Med. Wschr. 90, 1170-6, 1965.

227 - WEBER H. et WEGMANN I.

Der Nachweis von Pankreatopathien durch Bestimmung der Serumlipase mit Hilfe einer neuen Mikromethode.
Dtsche Med. Wschr 27, 1203-9, 1965.

228 - WERLE E.

Plasmakinine.
Münch Med. Wschr. 50 : supplément aux pages 2486-93, 1963.

229 - WERNER H.

Pankreatogene Pleuritis.
Zbl. inn. Med. 63, 577, 1942.

230 - WILLS F.D.

Biochem. Biophys. Acta 40 : 481, 1960.

231 - WILLS M.R.

Hypocalcaemia and hypomagnesaemia in acute pancreatitis.
Brit. J. Surg. 53 : 174-6, 1966.

- 232 - WINNACKER J. L., BECKER K.L. et KATZ S.
Endocrine aspects of sarcoidosis.
New England J. Med. 278, 483-92, 1968.
- 233 - WUKETITCH St et PAVLICK F.
Syndrom des metastasierenden lipasebildenden Pankreasadenoms.
Arch. f. Klin. Exp. Derm. 216, 412-26, 1963.
- 234 - YOCOUB et Coll.
Systemic manifestations of acute pancreatitis. Effects of the
intravenous infusion of pancreatic juice in dogs.
Arch. Surg. 99, 47-53, 1969.

